



Фрактальная фототерапия в зрительной реабилитации пациентов с болезнью Штаргардта

В.И. Котелин¹, М.В. Зуева^{1,2}✉, Н.В. Нероева¹, И.В. Зольникова^{1,3}, М.В. Прокопьев⁴, Д.Ю. Колесников²

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

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

⁴ ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, Каширское шоссе, д. 24, стр. 16, Москва, 115478, Россия

В настоящее время не существует эффективных медикаментозных методов терапии болезни Штаргардта (БШ). Для повышения качества жизни (КЖ) слабовидящих пациентов большое значение имеет даже незначительное улучшение отдельных зрительных характеристик. Поэтому решающую роль в повышении КЖ могут играть немедикаментозные стратегии зрительной реабилитации, среди которых особое внимание уделяется технологиям, влияющим на пластичность зрительной системы. Целью работы являлась оценка эффективности зрительной реабилитации с помощью основанного на активации нейропластичности метода фрактальной фототерапии (ФФ) в виртуальной реальности у пациентов с БШ по данным электроретинографии. Материал и методы. Обследованы три пациента с БШ с фенотипом STGD1 с патогенными вариантами в гене ABCA4. Результаты. У всех пациентов до терапии документировано снижение по сравнению с возрастной нормой активности центральной сетчатки по данным мультифокальной электроретинограммы (мфЭРГ), а также генерализованное снижение функциональной ретинальной активности, по данным ЭРГ полного поля — колбочковой и ритмической ЭРГ (РЭРГ). После проведения 2-нед курса фрактальной фотостимуляции в виртуальной реальности наблюдалась тенденция возрастания амплитуды а-волн фотопищевой ганифельд-ЭРГ ($p = 0,0728$) и сокращение ее пиковой латентности ($p = 0,0625$), а также повышение амплитуды фотографических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочковые фоторецепторы. Это говорит об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов, что существенно для патогенных вариантов ABCA4, приводящих к нарушению зрительного цикла и функционирования зрительных клеток. Наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для амплитуды мфЭРГ в зоне фовеа ($p = 0,0017$), что особенно важно для субъективных зрительных ощущений пациентов и их повседневной деятельности. Заключение. В будущих исследованиях целесообразно подтвердить полученные закономерности воздействия ФФ на ЭРГ в большей группе пациентов с БШ и уточнить показания к зрительным тренировкам с помощью ФФ при различных фенотипах заболевания.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта; STGD1; зрительная реабилитация; фрактальная оптическая стимуляция; виртуальная реальность; нейропластичность; электроретинография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Котелин В.И., Зуева М.В., Нероева Н.В., Зольникова И.В., Прокопьев М.В., Колесников Д.Ю. Фрактальная фототерапия в зрительной реабилитации пациентов с болезнью Штаргардта. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 74-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-74-82>

Fractal phototherapy in visual rehabilitation of patients with Stargardt disease

Vladislav I. Kotelin¹, Marina V. Zueva^{1,2}, Natalia V. Neroeva¹, Inna V. Zolnikova^{1,3}, Maxim V. Prokopev⁴, Dmitry Yu. Kolesnikov²

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

²Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76a, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie St., Moscow, 115522, Russia

⁴Federal State Budgetary Institution "VNIIIMT" of Roszdravnadzor, 24, p. 16, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

visionlab@yandex.ru

Currently, there are no effective drug therapies for Stargardt disease (SD), although innovative strategies are being sought in several directions. Even minor improvements in individual visual characteristics are of great importance for improving the quality of life (QL) of visually impaired patients. Therefore, non-drug strategies for visual rehabilitation, with special attention paid to technologies that affect the plasticity of the visual system, can play a decisive role in improving QL. Purpose of the study was to evaluate the effectiveness of visual rehabilitation using fractal phototherapy (FP), a neuroplasticity-activating method, in virtual reality in patients with SD based on electroretinography data. **Material and methods.** Three patients with SD of STGD1 phenotype were observed. **Results.** In all patients, a decrease in the central retinal activity compared to the age norm was documented before therapy, according to mfERG data, as well as a generalized decrease in functional retinal activity, according to full-field ERG (cone and flicker ERG). After a 2-week course of fractal photostimulation in virtual reality, a tendency towards an increase in the amplitude of the a-wave of the photopic ganzfeld ERG ($p = 0.0728$) and a decrease in its peak latency ($p = 0.0625$), as well as an increase in the amplitude of photopic low-frequency RERG at 10 and 12 Hz, in the generation of which cone photoreceptors make a dominant contribution, was observed. This indicates an activating effect of FP on the function of photoreceptors, which is significant for ABCA4 variants leading to disruption of the visual cycle and functioning of visual cells. The most significant and statistically highly significant changes were documented for the mfERG amplitude in the fovea zone ($p = 0.0017$), which is especially important for the subjective visual sensations of patients and their daily activities. **Conclusion.** In future studies, it is advisable to confirm the obtained patterns of the effect of FP on ERG in a larger group of patients with SD and clarify the indications for visual training using FP in various phenotypes of the disease.

Keywords: Stargardt disease; STGD1; visual rehabilitation; fractal optical stimulation; virtual reality; neuroplasticity; electroretinography
Conflict of interests: there is no conflict of interests

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

For citation: Kotelin V.I., Zueva M.V., Neroeva N.V., Zolnikova I.V., Prokopev M.V., Kolesnikov D.Yu. Fractal phototherapy in visual rehabilitation of patients with Stargardt disease. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 74-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-74-82>

Болезнь Штаргардта (БШ) — распространенная форма наследственной макулярной дегенерации, которая диагностируется у 1 из 10 тыс. человек [1, 2]. Симптомы БШ, включая снижение остроты зрения, обычно проявляются в первом или втором десятилетии жизни. Прогрессирование заболевания часто приводит к потере центрального зрения, значительно снижая качество жизни (КЖ) человека. Фенотипическая гетерогенность затрудняет клиническую диагностику БШ [3]. Более 90 % случаев БШ связаны с мутациями в гене *ABCA4* и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Известно, что фенотипы БШ могут наследоваться также по аутосомно-домinantному типу с мутациями в генах *PROM1* и *ELOVL4* (цит. по [4]).

Белок ABCA4 — член суперсемейства транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC) — играет важную роль в зрительном цикле [5]. ABCA4-ассоциированные ретинопатии включают группу моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний, вызванных различной степенью снижения функции ABCA4 [6], со множеством клинических проявлений, значительно различающихся по возрасту начала и скорости прогрессирования заболевания. Фототрансдукция (процесс превращения энергии света в электрическую) начинается в дисках наружных сегментов (НС) фоторецепторов с поглощения фотона света хромофорной

группой родопсина 11-цис-ретиналом, которое запускает реакцию фотоизомеризации ретиналя с конформационными перестройками родопсина. 11-цис-изоформа ретиналя переходит в его полностью трансформу, которая переносится из НС в ретинальный пигментный эпителий (РПЭ), где этирифицируется до ретинилового эфира, а затем превращается в 11-цис-ретинол. 11-цис-ретинол окисляется до 11-цис-ретиналя и поступает в НС фоторецепторов, где происходит регенерация зрительного пигмента [7–10].

Ген *ABCA4* кодирует транспортный белок АТФ-связывающей кассеты (ABC) в фоторецепторах, который необходим для транспорта ретинальдегида через РПЭ и фоторецепторы сетчатки. ABCA4 транспортирует через мембрану фоторецепторов полностью транс-ретиналь и продукт его взаимодействия с фосфатидилэтаноламином — N-ретинилиден-фосфатидилэтаноламин [10]. Таким образом, белок ABCA4 в здоровой сетчатке отвечает за эффективное удаление полностью транс-ретиналя из фоторецепторов [5, 11]. Однако патогенные варианты ABCA4 не обеспечивают этот процесс, что приводит к накоплению полностью транс-ретиналя и его побочного продукта N-ретинилиден-N-ретинилэтаноламина (A2E) в наружных сегментах палочек. A2E (димер витамина А) является компонентом липофусцина, который накапливается в клет-

ках РПЭ при БШ и является для них токсичным [7, 12, 13]. Таким образом, дефект ABCA4 является причиной массивного накопления в клетках РПЭ липофусциновых гранул. Накопление A2E и других токсичных отложений в РПЭ приводит к окислительному стрессу, воспалению и гибели клеток РПЭ [14]. Высокие уровни A2E замедляют фагоцитарную способность клеток РПЭ. Поэтому при прогрессировании БШ прилегающие к РПЭ фоторецепторы также начинают дегенерировать.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза БШ, не существует эффективных медикаментозных методов ее терапии. Слабовидящим пациентам рекомендуется использование вспомогательных средств (например, на ранних стадиях — бифокальных очков) в их повседневной деятельности [15].

Лечение в первую очередь направлено на управление симптомами и замедление прогрессирования заболевания для улучшения КЖ пациентов.

Длительное время единственным подходом к лечению БШ была минимизация воздействия света [16]. Одним из традиционных подходов также является избегание чрезмерного потребления витамина А, как предшественника полностью транс-ретиналя, чтобы помочь уменьшить накопление токсичных побочных продуктов в сетчатке, включая A2E [17]. Отмечается польза антиоксидантов и каротиноидов (лютеин, зеаксантин, ликопин) в снижении окислительного стресса и защите фоторецепторов от повреждения [18, 19]. Изучается полезность для поддержки фоторецепторов диетического питания с добавками омега-3-жирных кислот, таких как докозагексаеновая, эйко-запентаеновая и альфа-линоленовая кислоты [4, 17].

В настоящее время по нескольким направлениям ведется поиск потенциальных терапевтических стратегий, которые могли бы изменить течение заболевания [13, 19, 20]. В частности, проводятся исследования нескольких препаратов, которые направлены на снижение накопления липофусцина и образования токсичных бисретиноидов путем торможения ретиноидного цикла ингибирированием ключевых ферментов (эмиксустат и изотретиноин) или путем нарушения транспортеров, таких как ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) [21].

Перспективным подходом регенеративной медицины является генная терапия (см., например, обзор [13]). Она направлена на введение функциональной копии гена *ABCA4* в клетки сетчатки, который может производить достаточное количество стандартного активного белка-транспортера в фоторецепторах для восстановления клеточной функции и предотвращения накопления токсинов, ведущего к прогрессированию заболевания. Доклинические исследования показали многообещающие результаты, включая успешную экспрессию мРНК *ABCA4* и полноразмерного белка у нокаутных мышей [22].

Однако эффективность стратегии генной терапии ограничивается прогрессирующей хориоретинальной атрофией и персистирующими внутриглазными воспалениями [23, 24]. Ограничения генной терапии БШ, связанной с патогенными вариантами *ABCA4*, объясняются также размером гена *ABCA4*. Аденовирусные векторы не способны вместить этот ген. Поэтому сегодня изучаются другие вирусные векторы (лентивирусные), но развитие этого направления требует проведения объемных доклинических и клинических исследований [19].

Стратегию оптогенетики используют для доставки светочувствительного ионного канала во внутреннюю сетчатку пациентов, которая напрямую не затрагивается при БШ [25]. Предполагается, что при БШ и других наследственных за-

болеваниях, вызывающих атрофию НС фоторецепторов, этот метод позволит создавать вызванный светом потенциал действия ганглиозных клеток сетчатки для передачи зрительного сигнала в мозг.

Исследуется возможность применения стволовых клеток для замены поврежденных нейронов сетчатки. В частности, предполагается, что терапия стволовыми клетками сможет лечить БШ путем регенерации клеток РПЭ [13, 21]. Первые клинические испытания 1/2 фазы человеческих стволовых клеток для БШ в США были завершены в 2015 г. [26, 27]. В других исследованиях субретинальные инъекции клеток РПЭ, полученных из человеческих эмбриональных стволовых клеток, выполняли пациентам с поздней стадией БШ и атрофической возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [28]. Предварительные результаты показали некоторое улучшение остроты зрения без серьезных побочных эффектов, связанных с трансплантированными клетками, но отмечены побочные эффекты вследствие необходимости иммуносупрессивной терапии. В исследовании [29] также не обнаружено неконтролируемой пролиферации или воспалительных реакций, но отсутствовали изменения остроты зрения или КЖ в течение года наблюдения.

С другой стороны, известно, что для повышения КЖ слабовидящих пациентов большое значение может иметь даже незначительное улучшение отдельных зрительных характеристик. Поэтому решающую роль в повышении КЖ могут играть неинвазивные, немедикаментозные стратегии зрительной реабилитации, среди которых в настоящее время особое внимание уделяется технологиям, влияющим на пластичность зрительной системы.

Документировано, что 90 % тех, кого называют «юридически слепыми», имеют остаточное зрение [30]. Реабилитация слабовидящих с помощью методов, основанных на нейропластичности, направлена на усиление остаточных функций путем частичного восстановления нарушенных нейронных сетей с целью улучшения зрительных характеристик, офтальмоэргономических показателей и КЖ.

В настоящее время накоплены свидетельства того, что ритмы физиологических функций здорового организма, включая активность сетчатки и головного мозга, имеют высококоррелированную фрактальную динамику, а нейродегенеративные заболевания и другая патология способствуют потере дальних корреляций и появлению упорядоченного ритма флуктуаций [31–33]. Фундаментально обосновано, что для повышения эффективности методов офтальмопротезации необходимо повысить потенциал нейропластичности, который увеличит готовность сетчатки и зрительной системы к восстановлению нарушенных нейронных связей. Гипотеза состоит в том, что курс зрительных тренировок с применением объемной фрактальной фототерапии (ФФ), активируя нейропластичность сетчатки, улучшит синаптические контакты между сохранными фоторецепторами и биполярными клетками и функционирование нейронной сети, способствуя улучшению активности нейронов сетчатки.

ЦЕЛЬЮ работы являлась оценка эффективности зрительной реабилитации с помощью основанного на активации нейропластичности метода ФФ в VR у пациентов с БШ по данным электроретинографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включены три пациента с БШ 1-го типа (STGD1) с патогенными вариантами в гене *ABCA4*. Диагноз верифицирован молекулярно-генетически. При анализе результатов исследований пациенты обозначены буквами В, Г и К.

Пациент В — женщина, 36 лет, диагноз БШ поставлен в 33 года. Сопутствующая офтальмологическая патология включала состояние после лазерной рефракционной операции (лазерный *in situ* кератомилез с фемтолазерным сопровождением, 2021 г.), периферическую витреохориоретинальную дистрофию, состояние после профилактической периферической лазерной коагуляции сетчатки (2021 г.). Соматический анамнез включал пролапс митрального клапана и состояние после аппендиэктомии (2000 г.). Пациент предъявляет жалобы на снижение остроты зрения вдали, ухудшение зрения в условиях пониженной освещенности, «пятно» и искажение изображения в центральном поле зрения левого глаза (OS). Зрение OU снижается со школьного возраста. С 2022 г. пациент отмечает значительное прогрессирующее ухудшение зрения обоих глаз, не поддающееся оптической коррекции.

Острота зрения правого глаза (OD) = 0,6 (не корректируется); OS = 0,3 (не корректируется). Родители и родной брат клинически здоровы.

STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлены гаплотип c.1622T>G (p.Ala1038Val) и c.3113C>T (p.Leu541Pro) и третий патогенный вариант c.2452G>A (p.Gly818Arg) в гене ABCA4. Проведен сегрегационный анализ в семье, в котором выявлено наследование гаплотипа p.Ala1038Val; p.Leu541Pro от матери.

Пациент Г — женщина, 21 год, заболевание выявлено 11 лет назад. Сопутствующая офтальмологическая патология: OU — миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм слабой степени, экзотропия. Жалобы на низкое зрение при чтении и вдали, «пятно» перед OS в центре. Зрение OU низкое с раннего детства. Родители клинически здоровы, у младшей сестры подтвержденный диагноз OU — БШ. Острота зрения OD = 0,05 sph –1,0 cyl –0,5 ax5 = 0,06; OS = 0,01 sph –1,5 cyl -0,75 ax170 = 0,03.

STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлен гаплотип c.1622T>G (p.Ala1038Val) и c.3113C>T (p.Leu541Pro) и третий описанный ранее как патогенный вариант в гене ABCA4 в 37-м инtronе гена ABCA4, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга c.5312+1G>A. Проведен сегрегационный анализ в семье, в котором выявлено наследование гаплотипа p.Ala1038Val; p.Leu541Pro от матери и c.5312+1G>A — от отца.

Пациент К — женщина, 24 года, диагноз БШ верифицирован 11 лет назад. Родители клинически здоровы. Острота зрения: O = 0,1 (не корректируется); OS = 0,2 (не корректируется). STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлены патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена ABCA4 c.C4234T (p.Q1412*) и c.1622T>G (p.Ala1038Val), а также неописанный вариант c.A296G (p.N99S). Проведен сегрегационный анализ в семье.

Фрактальная фототерапия. Курс фрактальной оптической стимуляции включал десять 20-мин сеансов ФФ в VR, проведенных в первой половине дня в течение 2 нед. В стереоскопическом дисплее предъявлялась объемная сцена — природный ландшафт. Задний фон виртуального изображения заполнялся мелькающей средой, элементы которой изменяли свою яркость согласно нелинейной фрактальной функции Вейерштрасса. Фрактальная размерность флуктуаций яркости мелькающего фона — 1,4. Максимальная освещенность не превышала 12 Лк (см. обоснование параметров воздействия [31–33]).

Электроретинографические исследования выполняли в экранированной от электромагнитных наводок кабине с помощью электрофизиологической системы RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV).

У всех пациентов до и после курса ФФ в VR регистрировали фотопические ганцфельд-ЭРГ, включая колбочковую ЭРГ и стандартную ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [34], фотопические РЭРГ на мелькания частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц по методу [35], а также мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) [36].

Статистический анализ результатов ЭРГ выполнен с помощью программного обеспечения Prism 8 (GraphPad Software, США). В зависимости от нормальности распределения выборок применяли параметрические и непараметрические методы оценки значимости различий данных, полученных до и после проведения курса ФФ: с использованием парного t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при критических пороговых значениях $p < 0,05$.

Результаты исследований. После завершения курса зрительных тренировок с помощью ФФ в VR существенных изменений остроты зрения у пациентов не отмечено.

Однако пациенты субъективно документировали у себя следующие положительные изменения зрительных характеристик, положительно влияющие на их повседневную деятельность. Участник В зафиксировала «включение в работу» левого глаза и «более четкое зрение вдали» обоими глазами. Пациентка Г после завершения зрительных тренировок обнаружила, что «текст читать более комфортно» обоими глазами, правый глаз лучше видит текст и «меньше мешает пятно в центре». Пациентка К после курса ФФ субъективно отметила «более ясное зрение вдали» обоими глазами.

В таблицах 1–3 и рисунке представлены результаты ЭРГ и статистического анализа данных для обоих глаз трех пациентов ($n = 6$), а также для сравнения — нормальные значения, полученные ранее у здоровых лиц соответствующего возраста (22–40 лет).

При обследовании до начала зрительных тренировок обнаружено, что амплитуда а- и б-волн колбочковой ЭРГ у пациентов с БШ существенно ниже возрастной нормы и отличается от нижних границ нормальных значений на 20–40 %. Амплитуда и плотность Р1-компоненты мфЭРГ были в 2,0–2,5 раза ниже нормы в кольцах 2–5 — парамакулярно и на средней периферии сетчатки и в 3,0 раза ниже нормальных значений — в центральном гексагоне (R1) — зоне фовеа.

После курса ФФ амплитуда а-волны колбочковой ЭРГ возросла в среднем с 13,3 до 15 мКВ ($p = 0,0728$) на фоне сокращения пиковой латентности на 1,5 с ($p = 0,0625$). Результаты позволяют говорить о тенденции положительных изменений (см. табл. 1). Укорочение времени кульминации а-волны может быть связано с ускорением кинетики превращения зрительных пигментов. С другой стороны, аналогичная тенденция изменений параметров б-волны ЭРГ (статистически недостоверно) может говорить о некотором ускорении передачи сигнала от фоторецепторов к bipolarным клеткам сетчатки.

Амплитуды стандартной 30-Гц РЭРГ и низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц также возросли (см. табл. 2), однако, возможно вследствие малого объема выборки и из-за значительной вариабельности данных, различия оказались недостоверными ($p > 0,05$) для всех частот.

В таблице 3 представлены результаты анализа амплитуды Р1-компонента мфЭРГ. После курса ФФ обнаружено резкое (более чем в 2 раза от исходного значения) возрастание амплитуды Р1 в центральном гексагоне ($p = 0,0017$).

Улучшение топографии мфЭРГ наблюдалось для каждого участника исследований (см. рисунок). Можно предположить, что изменение активности центральной сетчатки в зоне фовеа лежит в основе улучшения субъективных зрительных ощущений, отмечаемых пациентами после курса терапии.

Таблица 1. Колбочковая ЭРГ: амплитуда (A, мкВ) и пиковая латентность (T, мс) а- и б-волн до и после курса фрактальной фототерапии
Table 1. Cone ERG: amplitude (A, μ V) and peak latency (T, ms) of the a- and b-waves before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Колбочковая ЭРГ Cone ERG							
	Aa		Ta		Ab		Tb	
	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	13,3	15,0	16,6	15,1	40,1	43,2	34,8	34,0
SD	7,7	5,0	1,5	1,3	28,7	26,7	2,7	1,7
P	0,0728*		0,0625#		0,2188#		0,1276*	
N	20–25		< 25		80–100		< 40	

Примечание. Здесь и в таблице 2: N — границы нормы; * — P значение по t-критерию Стьюдента; # — по критерию Вилкоксона.
Note. Here and in the table 2: N — limits of norm; * — P value according to Student's t-test; # — according to Wilcoxon's test.

Таблица 2. Амплитуда фотопической ритмической ЭРГ (мкВ) до и после курса фрактальной фототерапии
Table 2. Photopic flicker ERG amplitude (μ V) before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Частота мельканий, Гц Flicker frequency, Hz									
	8,3		10		12		24		30	
	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	49,0	46,3	48,9	56,6	54,3	63,9	45,2	45,2	32,6	37,5
SD	31,6	25,0	29,4	36,2	28,0	31,6	19,9	20,7	13,6	16,0
P	0,7892#		0,2188#		0,6563#		—		0,4416*	
N	70–100		70–100		60–90		60–80		50–70	

Таблица 3. Амплитуда (мкВ) компонента P1, суммированная по кольцам мфЭРГ (R1–R5) до и после курса фрактальной фототерапии
Table 3. The amplitude (μ V) of the P1 component, summed over the mfERG rings (R1–R5) before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Кольца мфЭРГ Rings of mfERG									
	R1		R2		R3		R4		R5	
	до afore	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	33,3	59,6	19,3	22,1	9,2	12,1	6,7	6,4	5,9	7,6
SD	9,5	14,0	11,3	10,3	5,3	6,7	4,6	5,0	3,4	2,9
P	0,0017		0,2968		0,3649		0,7002		0,2188	
N	90–120		40–50		20–24		16–20		12–16	

Примечание. N — границы нормы; P — значение по t-критерию Стьюдента.

Note. N — limits of norm; P — value according to Student's paired t-test.

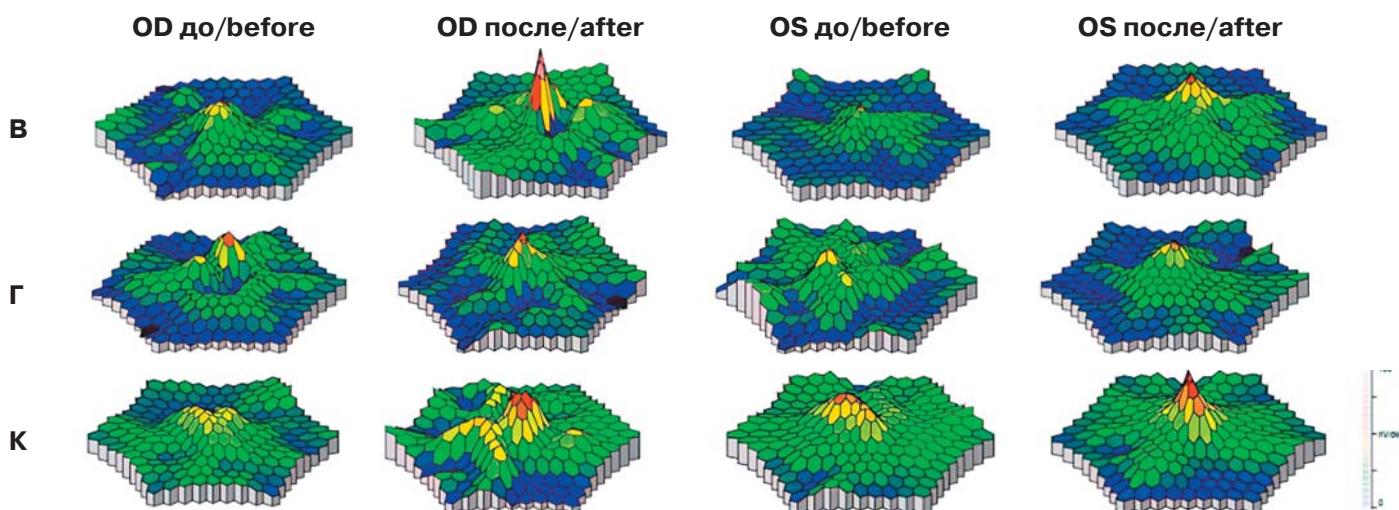


Рисунок. 3D-топография амплитуды P1 мфЭРГ для правых (OD) и левых (OS) глаз пациентов В, Г и К до и после курса фрактальной фототерапии в VR

Figure. 3D topography of the P1 mfERG amplitude for the right (OD) and left (OS) eyes of patients B, Г and K before and after a course of fractal phototherapy in VR

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эффект реабилитационных мероприятий снижает тот объективный факт, что при заболеваниях сетчатки ослабевает потенциал нейропластичности, без активации которого невозможно улучшить клинический результат [31–33]. Исследования в области фототерапии и других немедикаментозных стратегий офтальмуреабилитации ориентированы на поиск технологий, способных максимизировать пластичность зрительной системы для повышения эффективности ее защиты и восстановления при дегенеративной патологии. Кроме того, при патологии нарушается фрактальная динамика физиологических ритмов, восстановление которой необходимо для повышения эффективности любых стратегий реабилитации. Известно, что ритмы физиологических функций здорового организма, включая спонтанную (фоновую) активность сетчатки и головного мозга, имеют высококоррелированную фрактальную динамику, в то время как заболевания способствуют потере фрактального ритма флуктуаций и появлению полностью стохастического или, наоборот, упорядоченного ритма флуктуаций. Фрактальными или детерминированно-хаотическими называют нерегулярные, случайные колебания (любых параметров физиологических функций), паттерн которых повторяется в различных масштабах времени, то есть они являются инвариантными во времени [33]. С учетом этого динамика стимулирующего ритма в методиках зрительной реабилитации должна соответствовать динамике здоровых, фрактальных физиологических ритмов. Основываясь на этом, мы предложили несколько вариантов приборов для ФФ [32, 33, 37].

С другой стороны, хорошо доказано положительное воздействие видеоигр и тренировок с использованием дополненной реальности и VR на нейропластичность и зрительные характеристики у больных амблиопией, миопией, ВМД и др. [38].

Разработки подходов к зрительной реабилитации, основанных на воздействии различных немедикаментозных факторов на пластичность зрительной системы, ведутся в мире в нескольких направлениях.

Известно, что стабильность зрительной фиксации значительно снижается у пациентов с различной макулярной патологией. Поэтому в нескольких исследованиях изучалась эффективность микропериметрических тренировок с биологической обратной связью (М-БОС) у пациентов с болезнью БШ с нестабильной фиксацией [39–42]. В работе [39] впервые выявлено у 12 пациентов с БШ, что еженедельные М-БОС-тренировки (всего 8 сеансов по 10 мин) значительно улучшили зрительные характеристики и привели к повышению стабилизации фиксации, значений максимальной корrigированной остроты зрения (МКОЗ), возрастанию средней скорости чтения, контрастной чувствительности и световой чувствительности сетчатки. Разница была статистически значимой для всех параметров, за исключением чувствительности сетчатки. T. Verdina и соавт. [39] сделали вывод, что зрительная реабилитация с помощью М-БОС-тренировок повышает КЖ у пациентов с БШ с последующим улучшением их способности к чтению. В более позднем одноцентровом контролируемом рандомизированном исследовании [41] изучали влияние М-БОС-тренировок на зрительные функции и активность первичной зрительной коры у пациентов с БШ, связанной с мутаций в гене *ABCA4* (STGD1). Пациенты были рандомизированы в две группы по 12 человек (основная и контрольная группа), 10-мин сеансы М-БОС-тренировок проводили еженедельно в течение 12 нед. До начала терапии

и через 3 мес после нее оценивали МКОЗ, выполняли тест на чтение, микропериметрию и функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ). По сравнению с исходными данными и результатами тестов в группе контроля пациенты после курса лечения смогли читать более мелкие символы и с большей скоростью чтения. На ф-МРТ обнаружена значительная активация первичной зрительной коры. Отмечено также улучшение МКОЗ, макулярной чувствительности и стабильности фиксации. Результаты исследований подтверждают, что зрительная реабилитация с использованием М-БОС улучшает использование остаточной зрительной функции у пациентов с STGD1.

В недавней работе [43] оценивалась эффективность зрительной реабилитации методом М-БОС у 5 пациентов с БШ (STGD1) и неустойчивой фиксацией, и обнаружено увеличение МКОЗ, характеристик фиксации, улучшение офтальмоэргономических показателей после тренировок. Участники отмечали, что им стало проще фокусироваться на удаленных предметах и при работе вблизи. Изменение характеристик фиксации после М-БОС-тренировок коррелировало со значительным улучшением зрительной работоспособности, которая оставалась стабильной через 1 мес после завершения курса.

Тренировками, действующими как положительная биологическая обратная связь, которая повышает эффективность зрительной реабилитации и полезна для тренировки фиксации, являются также видеоигры на экране монитора или в стереоскопическом дисплее. В исследовании [44] 8 пациентов с БШ до и после 40 ч тренировок с видеоиграми прошли расширенное тестирование с определением остроты зрения по Снеллену, регистрацией паттерн-реверсивных зрительных вызванных потенциалов и ЭРГ, оценкой чувствительности сетчатки в поле зрения, анализом фиксации с помощью микропериметрии, ОКТ и исследования аутофлюресценции и фотографии глазного дна. В среднем по группе зрительные тренировки с помощью видеоигр приводили к небольшому улучшению остроты зрения, паттерна фиксации и чувствительности сетчатки и улучшению выполнения задач, связанных со зрением. Опросник для слабовидящих также задокументировал субъективное улучшение. Результаты этого исследования подтверждают, что видеоигры можно использовать в качестве простого метода реабилитации больных БШ с потерей центрального зрения. Авторы отмечают, что тренировками с помощью видеоигр в жанре экшен можно воздействовать на механизмы нейропластичности, улучшая зрительные характеристики человека. Такие видеоигры связаны с улучшением зрительно-моторной производительности и со стимулированием предпочтительного ретинального локуса (PRL), поскольку периферическая сетчатка у больных БШ более сохранна. Игра требует принятия решений и действий за доли секунды. Когда цель уровня в игре достигнута, она может работать как положительная обратная связь, побуждая пациента поддерживать фиксацию. Авторы полагают, что видеоигры будут наиболее полезными для маленьких детей с БШ, у которых PRL еще не установлены, а фиксация нестабильна.

Другим немедикаментозным методом, влияющим на нейропластичность сетчатки путем повышения продукции нейротрофических факторов и модуляции кровотока, является электростимуляция [45, 46]. T. Röck и соавт. [47] изучали эффективность транскорнеальной электростимуляции (ТЭС) у 12 пациентов с БШ в трех группах, разделенных по значениям порога возникновения электрического фосфена. Показана безопасность и эффективность ТЭС

для зрительных функций по данным субъективных зрительных тестов. При этом объективные исследования, такие как ОКТ сетчатки, регистрация ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ, и тестирование поля зрения не обнаружили статистически значимых изменений.

В экспериментах на кроликах ранее нами были доказаны безопасность и эффективность ФФ для функциональной активности сетчатки, повышение продукции BDNF, подтверждающая активацию нейропластичности [48]. Для клинических целей была разработана технология ФФ с использованием стереоскопических очков как метод зрительной реабилитации, основанный на активации пластичности зрительной системы и восстановлении динамики физиологических ритмов [49]. Игровой формат фотостимуляции в VR на фоне объемного природного ландшафта повышает комплаентность пациента и его заинтересованность в повторении зрительных тренировок [38]. В данном исследовании у больных с фенотипом БШ, связанным с вариантами ABCA4 (STGD1), зрительные тренировки с помощью ФФ в VR приводили к улучшению функциональной активности сетчатки.

Многочисленные публикации свидетельствуют, что БШ характеризуется не только патологией макулярной области, но и генерализованной дисфункцией сетчатки, что подтверждается результатами электрофизиологических исследований [4]. ЭРГ-признаки БШ у пациентов с STGD1 сильно зависят от фенотипа заболевания и включают снижение амплитуды b-волны палочкового ответа на слабый стимул, a-волны максимальной скотопической ЭРГ на стандартный стимул, а также S-колбочковой ЭРГ [50]. Варианты ABCA4 характеризуются различной степенью угнетения паттерн-ЭРГ и фотопических ЭРГ [51]. С помощью мфЭРГ у пациентов с БШ обнаружена фoveальная дисфункция, причем показано, что область дисфункции может быть больше, чем область морфологических изменений [52].

У всех трех пациентов с фенотипом STGD1, включенных в нашу работу, при их обследовании до начала зрительных тренировок также обнаружено снижение активности центральной сетчатки по всем кольцам мфЭРГ, а не только в зоне фовеа, а также генерализованная дисфункция сетчатки, выявленная при регистрации ЭРГ и РЭРГ полного поля. Отмеченная после окончания курса ФФ тенденция возрастания амплитуды a-волны фотопической ганцфельд-ЭРГ и сокращение ее пиковой латентности, а также повышение амплитуды фотопических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочки [35], говорят об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов. Это наблюдение существенно для вариантов ABCA4, нарушающих зрительный цикл и функционирование зрительных клеток. Для зрительных характеристик и зависящего от них КЖ также важным фактом является то, что наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для фoveальной зоны сетчатки, которые выражались в возрастании амплитуды мфЭРГ в первом гексагоне.

В будущих исследованиях необходимо подтвердить полученные в данной небольшой группе пациентов закономерности воздействия фрактальной оптической стимуляции и уточнить алгоритм назначения курсов ФФ при различных фенотипах заболевания. Можно предположить, что сочетанное применение методов ФФ с другими методами зрительной реабилитации будет иметь аддитивный эффект в повышении зрительных характеристик больных БШ и их КЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трех пациентов с фенотипом БШ STGD1 документировано снижение по сравнению с возрастной нормой активности центральной сетчатки по данным мфЭРГ, а также генерализованное снижение функциональной активности сетчатки, выявленное при регистрации ЭРГ полного поля (колбочковая и ритмическая ЭРГ). После проведения 2-нед курса объемной ФФ в VR наблюдалась тенденция возрастания амплитуды a-волны фотопической ганцфельд-ЭРГ и сокращение ее пиковой латентности, а также повышение амплитуды фотопических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочковые фоторецепторы ($p > 0,05$). Это говорит об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов, что существенно для вариантов ABCA4, приводящих к нарушению зрительного цикла и функционирования зрительных клеток. Наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для амплитуды мфЭРГ в зоне фовеа ($p = 0,0017$), что особенно важно для субъективных зрительных ощущений пациентов и зависящего от них КЖ. В будущих исследованиях целесообразно подтвердить полученные закономерности воздействия ФФ на ЭРГ в большей группе пациентов и, возможно, уточнить показания зрительных тренировок с помощью ФФ при различных фенотипах заболевания.

Литература/References

1. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30 (2): 63–8. doi:10.1080/13816810802695550
2. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology.* 2017; 124 (9): 1314–31. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.008
3. Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В. и др. Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене ABCA4 у пациентов российской популяции. *Офтальмология.* 2021; 18 (4): 897–907. [Zolnikova I.V., Kadyshov V.V., Marakhonov A.V., et al. Clinical and genetic correlations of inherited retinal disease with mutations in the ABCA4 gene by patients of the Russian population. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (4): 897–907 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-897-907>
4. Festok M, Klufas MA. Stargardt's: The state of the art in 2024. An in-depth review of the pathophysiology and diagnostic clues, as well as potential therapies on the horizon. *Review of Ophthalmol.* 2024; Published 10 October. Available at <https://www.reviewofophthalmology.com/article/stargards-the-state-of-the-art-in-2024>
5. Allikmets R. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997; 17 (1): 122. doi:10.1038/ng0997-122a
6. Al-Khuzaei S, Broadgate S, Foster CR, et al. An overview of the genetics of ABCA4 retinopathies, an evolving story. *Genes (Basel).* 2021; 12 (8): 1241. doi: 10.3390/genes12081241
7. Glazer LC, Dryja TP. Understanding the etiology of Stargardt's disease. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002; 15 (1): 93–100, viii. doi: 10.1016/s0896-1549(01)00011-6
8. Ostrovsky MA, Feldman TB. Chemistry and molecular physiology of vision: the photosensitive protein rhodopsin. *Russ Chem Rev.* 2012; 81 (11): 1071–90. doi: 10.1070/RC2012v081n11ABEH004309
9. Tsin A, Betts-Obregon B, Grigsby J. Visual cycle proteins: structure, function, and roles in human retinal disease. *J Biol Chem.* 2018; 293 (34): 13016–21. doi: 10.1074/jbc.AW118.003228
10. Островский М.А. Молекулярная физиология зрительного пигмента родопсина: актуальные направления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2020; 106 (4): 401–20. [Ostrovsky M.A. Molecular physiology of the visual pigment rhodopsin: Current directions. *Russian physiological journal named after I.M. Sechenov.* 2020; 106 (4): 401–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869587324070065>
11. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000; 67 (4): 960–6. doi:10.1086/303079
12. Parmar VM, Parmar T, Arai E, Perusek L, Maeda A. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res.* 2018; 27: 95–104. doi: 10.1016/j.scr.2018.01.014

13. Giacalone JC, Scruggs BA. The pathology of Stargardt disease and future treatment horizons. *Retinal Physician*. 2024; 21: 8–12. <https://www.retinaphysician.com/issues/2024/novemberdecember/the-pathology-of-stargardt-disease/>
14. Dontsov AE, Sakina NL, Ostrovsky MA. Light-induced release of A2E photooxidation toxic products from lipofuscin granules of human retinal pigment epithelium. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2009; 425: 98–101. <https://doi.org/10.1134/s1607672909020112>
15. Shah M, Zaman M, Khan MT, Khan MD. Visual rehabilitation of patients with Stargardt's disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008; 18 (5): 294–8. PMID: 18541085.
16. Haddley K. Stargardt disease: Light at the end of the tunnel. *Drugs of the Future*. 2011; 36 (7): 527. <https://doi.org/10.1358/dof.2011.036.07.1673558>
17. Sofi F, Sodi A, Franco F, et al. Dietary profile of patients with Stargardt's disease and retinitis pigmentosa: is there a role for a nutritional approach? *BMC Ophthalmol*. 2016; 16: 13. doi: 10.1186/s12886-016-0187-3
18. Alsberg JB, Agarwal A. Late-onset Stargardt disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022; 26: 101429. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101429
19. Kohli P, Tripathy K, Kaur K. Stargardt Disease. [Updated 2024 Jan 8]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587351/>
20. Hussain RM, Ciulla TA, Berrocal AM, et al. Stargardt macular dystrophy and evolving therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18 (10): 1049–59. doi: 10.1080/14712598.2018.1513486
21. Huang D, Heath Jeffery RC, Aung-Htut MT, et al. Stargardt disease and progress in therapeutic strategies. *Ophthalmic Genet*. 2022 Feb; 43 (1): 1–26. doi: 10.1080/13816810.2021.1966053
22. Dyka FM, Molday LL, Chiodo VA, Molday RS, Hauswirth WW. Dual ABCA4-AAV vector treatment reduces pathogenic retinal A2E accumulation in a mouse model of autosomal recessive Stargardt disease. *Hum Gene Ther*. 2019; 30 (11): 1361–70. doi: 10.1089/hum.2019.132
23. Chan YK, Dick AD, Hall SM, et al. Inflammation in viral vector-mediated ocular gene therapy: a review and report from a workshop hosted by the Foundation Fighting Blindness, 9/2020. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10 (4): 3. doi: 10.1167/tvst.10.4.3
24. Seitz IP, Wozar F, Ochakovski A, et al. Dose-dependent progression of chorioretinal atrophy at the injection site after subretinal injection of rAAV2/8 in nonhuman primates. *Ophthalmol Sci*. 2024; 4 (5): 100516. doi: 10.1016/j.xops.2024.100516
25. Safety and effects of a single intravitreal injection of vMCO-010 optogenetic therapy in subjects with Stargardt disease (STARLIGHT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05417126*. Updated November 9, 2023. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417126>
26. Safety and tolerability of sub-retinal transplantation of hESC-derived RPE (MA09-hRPE) cells in patients with advanced dry age-related macular degeneration (DryAMD). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01344993*. Updated July 7, 2021. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01344993>
27. Subretinal transplantation of hESC-derived RPE(MA09-hRPE) cells in patients with Stargardt's macular dystrophy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01345006*. Updated July 7, 2021. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01345006>
28. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell–derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of 2 open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015; 385 (9967): 509–16. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61376-3
29. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, et al. Transplantation of human embryonic stem cell–derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1765–75. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.037>
30. Colenbrander A. Assessment of functional vision and its rehabilitation. *Acta Ophthalmologica*. 2010; 88 (2): 159–269, e3–356. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01670.x>
31. 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. doi: 10.3389/fnagi.2015.00135
32. Zueva MV, Neroeva NV, Zhuravleva AN, et al. Fractal phototherapy in maximizing retina and brain plasticity. *Adv Neurobiol*. 2024; 36: 585–637. https://doi.org/10.1007/978-3-031-47606-8_31
33. Зуева М.В., ред. Нелинейный глаз: Новые технологии зрительной реабилитации. СПб., Издательство ВММ, 2024. [Zueva M.V., ed. Nonlinear eye: New technologies of visual rehabilitation. St. Petersburg, BMM Publishing House, 2024 (In Russ.)].
34. Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol*. 2022; 144 (3): 165–77. doi: 10.1007/s10633-022-09872-0
35. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретинальной функции при пергматогенном 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. The topographic diagnosis of retinal function in rhegmatogenous retinal detachment by the method of ERG in wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 2: 18–22 (In Russ.)].
36. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021; 142 (1): 5–16. doi: 10.1007/s10633-020-09812-w
37. 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://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.p1?jid=sensis&year=2023&vol=37&iss=2&file=SenSis2302007Zueva.pdf>
38. Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Виртуальная реальность в зрительной реабилитации. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (3): 113–8. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Virtual reality in visual rehabilitation. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 113–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-113-118>
39. Verdina T, Giacomelli G, Sodi A, et al. Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Sep-Oct; 23 (5): 723–31. doi: 10.5301/ejo.5000291
40. Scuderi G, Verboschi F, Domanico D, Spadea L. Fixation improvement through biofeedback rehabilitation in Stargardt Disease. *Case Rep Med*. 2016; 2016: 4264829. doi: 10.1155/2016/4264829
41. Melillo P, Prinster A, Di Iorio V, et al. Biofeedback rehabilitation and visual cortex response in Stargardt's Disease: A randomized controlled trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (6): 6. doi: 10.1167/tvst.9.6.6
42. Qian T, Xu X, Liu X, et al. Efficacy of MP-3 micropertimeter biofeedback fixation training for low vision rehabilitation in patients with maculopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022; 22 (1): 197. doi: 10.1186/s12886-022-02419-6
43. Милаш С.В., Тарута Е.П., Стальмакова Р.Р., Зольникова И.В. Реабилитация пациентов с болезнью Штаргардта с помощью тренировок на основе микропериметрической биологической обратной связи (первый российский опыт). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2025; 20 (3): 182–90. [Milash S.V., Tarutta E.P., Stalmakova R.R., Zolnikova I.V. Micropertimetric biofeedback rehabilitation in patients with Stargardt disease: the first Russian experience. *Russian pediatric ophthalmology*. 2025; 20 (3): 182–90 (In Russ.)]. doi: 10.17816/rpoj679820
44. Ratra D, Rakshit A, Ratra V. Visual rehabilitation using video game stimulation for Stargardt disease. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019; 11: 2515841419831158. doi: 10.1177/2515841419831158
45. Schatz A, Arango-Gonzalez B, Fischer D, et al. Transcorneal electrical stimulation shows neuroprotective effects in retinas of light-exposed rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (9): 5552–61. doi: 10.1167/iovs.12-10037
46. Sehic A, Guo S, Cho KS, et al. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am J Pathol*. 2016; 186 (11): 2783–97. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.017
47. Röck T, Schatz A, Naycheva L, et al. Transkorneale elektrostimulation bei Patienten mit Morbus Stargardt. [Effects of transcorneal electrical stimulation in patients with Stargardt's disease. *Ophthalmologe*. 2013; 110 (1): 68–73 (In German)]. doi: 10.1007/s00347-012-2749-y
48. Балашская Н.В., Фадеев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. Локальная продуция нейротрофических факторов при воздействии фрактальной стимуляционной фототерапии на сетчатку кроликов. *Молекулярная медицина*. 2023; 21 (3): 52–8. [Balatskaya N.V., Fadeev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V. Local production of neurotrophic factors under influence of fractal stimulation phototherapy on the rabbit's retina. *Molecular medicine*. 2023; 21 (3): 52–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.2926/24999490-2023-05-08>
49. 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. 2022. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., et al. [A method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RF No. 2773684. 2022 (In Russ.)].
50. Sajovic J, Meglić A, Hawlina M, Fakin A. Electroretinography as a biomarker to monitor the progression of Stargardt disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 16161. <https://doi.org/10.3390/ijms23241616>
51. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (3): 359–69. doi: 10.1001/archophth.119.3.359
52. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82 (3): 267–75. doi: 10.1136/bjo.82.3.267

Вклад авторов в работу: В.И. Котелин — сбор и анализ данных, написание статьи; М.В. Зуева — анализ литературы и данных исследований, написание статьи; Н.В. Нероева — анализ данных, редактирование статьи; И.В. Зольникова — сбор данных, редактирование статьи; М.В. Прокопьев — дизайн исследований, редактирование текста; Д.Ю. Колесников — статистический анализ данных.

Author's contribution: V.I. Kotelin — data collection and analysis, writing of the article; M.V. Zueva — literature and research data analysis, writing of the article; N.V. Neroeva — data analysis, editing of the article; I.V. Zolnikova — data collection, editing of the article; M.V. Prokopyev — research design, editing the text; D.Yu. Kolesnikov — data processing.

Поступила: 30.04.2025. Переработана: 01.06.2025. Принята к печати: 06.06.2025
Originally received: 30.04.2025. Final revision: 01.06.2025. Accepted: 06.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

²ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ведущий научный сотрудник², ORCID 0000-0002-0161-5010

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, профессор кафедры офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Дмитрий Юрьевич Колесников — ведущий специалист научной лаборатории «Психологические и психофизиологические исследования профессиональной деятельности»², ORCID 0009-0004-6130-9770

ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, Каширское шоссе, д. 24, стр. 16, Москва, 115478, Россия

Максим Владимирович Прокопьев — канд. мед. наук, заместитель руководителя Центра обеспечения безопасности обращения медицинских изделий в медицинских организациях

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

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76a, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie St., Moscow, 115522, Russia

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, leading researcher², ORCID 0000-0002-0161-5010

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, professor, chair of ophthalmogenetics³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Dmitry Yu. Kolesnikov — leading specialist of the scientific laboratory “Psychological and psychophysiological studies of professional activity”², ORCID 0009-0004-6130-9770

Federal State Budgetary Institution “VNIIIMT” of Roszdravnadzor, 24, p. 16, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Maxim V. Prokopev — Cand. of Med. Sci., deputy head of the center for ensuring the safety of circulation of medical products in medical organizations

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

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