

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>



О возможных механизмах положительного влияния на сетчатку защитных очков с красными светофильтрами у недоношенных новорожденных

М.В. Зуева¹ ✉, О.А. Ушникова², Л.А. Катаргина¹

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

² ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

В недавних публикациях были представлены положительные результаты применения очков с красными защитными светофильтрами у преждевременно рожденных младенцев с низкой массой тела, которые предположительно связывались со снижением уровней освещенности окружающей ребенка среды. Однако на сегодняшний день не доказано, что снижение количества света, достигающего сетчатки новорожденного, влияет на частоту и тяжесть ретинопатии недоношенных (РН). Анализ литературы по терапевтическому воздействию различных режимов красного и ближнего инфракрасного излучения на сетчатку позволил иначе взглянуть на механизмы защитного действия очков-светофильтров у недоношенных младенцев. Представлено обоснованное предположение, что наблюдаемый эффект может относиться к феномену предкондиционирующей фотостимуляции, позволяющей уменьшить риск развития РН и ослабить тяжесть заболевания за счет индукции адаптивных пластических реакций в сетчатке.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; фотостимуляция; излучение красного и инфракрасного диапазона; кондиционирующие стимулы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Ушникова О.А., Катаргина Л.А. О возможных механизмах положительного влияния на сетчатку защитных очков с красными светофильтрами у недоношенных новорожденных. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 87-90. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>

On the possible mechanisms of a positive effect on the retina of goggles with red filters in premature infants

Marina V. Zueva¹ ✉, Olga A. Ushnikova², Lyudmila A. Katargina¹

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

² State Budgetary Institution "Regional Children's Clinical Hospital", 14, 339th Rifle Division St., Rostov on Don, 344015, Russia
visionlab@yandex.ru

In recent publications, positive results have been reported with the use of glasses with red protective filters in prematurely born infants with low body weight, which were presumably associated with a decrease in the levels of illumination of the environment of the child. However, to date, it has not been proven that a decrease in the amount of light reaching the retina of the newborn affects the frequency and severity of retinopathy of prematurity (RP). The analysis of the literature on the therapeutic effect of various modes of red and near infrared radiation on the retina is presented, which allowed a different look at the protective mechanisms of glasses-filters in premature babies. It has been sug-

gested and substantiated that the observed effect may relate to the phenomenon of pre-conditioning photostimulation, which reduces the risk of developing RP and reduces the severity of the disease due to the induction of adaptive plastic reactions in the retina.

Keywords: retinopathy of prematurity; photostimulation; red and infrared radiation; conditioning stimuli

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zueva M.V., Ushnikova O.A., Katargina L.A. On the possible mechanisms of a positive effect on the retina of goggles with red filters in premature infants. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 87-90 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>

Слепота и слабовидение вследствие ретинопатии недоношенных (РН) являются доминирующей причиной нарушения зрения с детства, и эта проблема особенно актуальна в настоящее время в связи с повышением выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [1, 2]. Система профилактики слепоты и слабовидения у детей с РН является междисциплинарной медицинской проблемой и включает в том числе оптимизацию условий выхаживания недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде и коррекцию сопутствующей патологии. Отмечается, что для обеспечения благоприятных отдаленных исходов, определяющих качество жизни недоношенных пациентов, необходим комплексный подход к профилактике [3].

Свет является одним из важнейших факторов внешней среды, влияющих на развитие ребенка после рождения, он стимулирует созревание и развитие структуры нейронных сетей и функциональной активности нейронов сетчатки [4, 5]. При этом излучение коротковолновой части спектра специфически стимулирует палочковую систему сетчатки, наиболее чувствительную к повреждениям при РН [6]. Учитывая также роль яркого света в индукции световой дегенерации сетчатки [7], длительное время предполагали, что преждевременная экспозиция к дневному свету недоношенных младенцев может приводить к компенсаторному ускоренному росту неполноценных сосудов и развитию РН. Однако многочисленные работы показывают, что высокие освещенности среды, так же как и искусственное уменьшение количества света, достигающего сетчатки новорожденных, не влияют на частоту возникновения и тяжесть РН [8–11].

Тем не менее в недавних исследованиях получены обнадеживающие результаты применения очков с красными защитными светофильтрами по методу А.Н. Епихина у преждевременно рожденных новорожденных с разной массой тела [12, 13], которые были предположительно связаны со снижением уровней освещенности окружающей ребенка среды. Отмечалась тенденция к уменьшению частоты развития РН, снижению неблагоприятных исходов и необходимости использования лазерного лечения у недоношенных детей, носивших с момента рождения до периода зрелости сетчатки (к 40–42 нед ПКВ) мягкие очки из красной ткани. В процессе созревания сетчатки проводили смену защитных очков, постепенно повышая их светопропускаемость (от 25 до 75 %).

Действительно, первоначально предполагалось, что использование таких светофильтров оберегает незрелую сетчатку от преждевременного контакта с дневным светом путем постепенной ее адаптации к световой среде по мере созревания зрительной системы ребенка. Однако данные литературы убедительно свидетельствуют о малой вероятности того, что наблюдаемый положительный эффект красных очков связан с ограничением уровня естественной освещенности. С другой стороны, известны механизмы непосредственных терапевтических эффектов излучения в красной и ближней

инфракрасной (БИК) области спектра, которые сегодня активно изучаются и могут быть привлечены к объяснению указанного выше феномена.

Прежде всего отметим известные уже более полувека и хорошо описанные терапевтические воздействия лазерного излучения низких уровней интенсивности, а также фотобиомодуляцию сетчатки красным излучением [14, 15]. В зависимости от параметров и режимов стимуляции механизмы этих видов фототерапии могут быть различными. Сегодня значительный интерес исследователей привлекают механизмы так называемых кондиционирующих воздействий. Активно развивается новое направление кондиционирующей медицины, и охарактеризовано множество стимулов, используемых, в частности, для кондиционирования сетчатки, из которых наибольшим вниманием пользуется неповреждающее воздействие красного света и кратковременная ишемия (световое и ишемическое предкондиционирование) [14, 16, 17]. Предварительное кондиционирование с помощью кратковременных воздействий света, ишемии, гипертермии, гипотермии, гипербарического кислорода и многих других факторов является быстроразвивающейся областью исследований, которая использует кондиционирующие стимулы при патологических состояниях, где можно ожидать повреждения тканей. И острое повреждение, и хроническое заболевание можно смягчить, предварительно подвергнув сетчатку или любую другую ткань воздействию низкими уровнями стимула, вызывающего стресс, который запускает адаптивную защитную реакцию против последующего серьезного повреждения. В литературе широко обсуждаются механизмы кондиционирующих эффектов [14, 16–19]. Надежная защита сетчатки, обеспечиваемая адаптивными эпигенетическими реакциями на кондиционирующий стресс, говорит о значительном потенциале этой терапии, который еще предстоит раскрыть в будущих исследованиях.

Показано, что терапия низкоинтенсивным красным или инфракрасным светом ($\lambda = 600–1070$ нм) может являться безопасной и эффективной стратегией, способной остановить гибель нейронов при гипоксии, токсическом поражении нервной ткани, при генетических мутациях и митохондриальной дисфункции (цит. по [20]). Например, сообщалось о пользе применения низкоинтенсивной световой терапии в БИК-диапазоне на животных моделях патологии сетчатки [21–26] и зрительного нерва [27]. Более того, в настоящее время предлагается использовать БИК-терапию в качестве модифицирующего болезнелечения у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона [20, 28].

Кондиционирующий эффект красного излучения продемонстрирован и для животных моделей РН. Установлено, что экспозиция к красному свету с длиной волны 670 нм при ее предварительном применении защищает сетчатку крыс и мышей с моделями РН от ее последующего повреждения, вызванного кислородом [23]. Красное излучение снижало неоваскуляризацию на периферии сетчатки в этих моделях ретинопатии (см. также обзор [11]). Более того, фототерапия

светом в красном и БИК-диапазонах в качестве предкондиционирующего стимула защищает структуру и функцию сетчатки от нарушения при последующем воздействии интенсивного света и других повреждающих факторов [21, 22, 29–31]. Важно, что эффекты предкондиционирования длинноволновым светом различаются в зависимости от его диапазона. В недавней работе обнаружено, что лазерное и светодиодное облучение и красным, и БИК-излучением (670 и 830 нм) улучшает функциональные результаты при частичной перерезке зрительного нерва, вызванной светом дегенерации сетчатки, черепно-мозговой травме и повреждении спинного мозга [32]. Но результат лечения при стимуляции зрительной системы был неизменно более высоким при использовании красного света.

Таким образом, анализируя с учетом существующих научных данных недавний положительный опыт применения очков-светофильтров из красной ткани у преждевременно рожденных младенцев [12, 13], можно предположить, что наблюдаемый эффект, наиболее вероятно, относится к феномену кондиционирующей стимуляции сетчатки. Красные светофильтры могут индуцировать адаптивные пластические реакции в сетчатке [11], тем самым предотвращая, ослабляя или замедляя развитие РН.

Следует, однако, отметить, что воздействие красным светом на сетчатку в исследовании [12, 13] имеет специфические особенности. Оно происходит длительно, в отличие от классических примеров кратковременного светового или ишемического предкондиционирования [14, 16, 17]. Кроме того, оно низкоинтенсивное, т. е. его нельзя отнести к стрессорным воздействиям, и не ассоциировано с быстрым и неизбежным развитием тяжелой РН. Известно явление отсроченного предкондиционирования, когда имеется большой интервал между кондиционирующим воздействием и заболеванием. Однако ранее в литературе не были описаны примеры долговременного предкондиционирования (с длительностью специального светового режима до 3 мес), и данный феномен, интересный и с научной, и с практической точки зрения, нуждается в дальнейшем изучении. В частности, необходимо оценить, как будет меняться результат предкондиционирования красным светом при различной длительности ношения младенцами очков с постоянной степенью светопропускания.

Возможно, для обсуждения механизмов длительного предкондиционирования могут оказаться полезными исследования, обнаружившие, что разные реакции ЦНС на предварительное ишемическое воздействие происходят в определенные периоды после него [16] и описываются как «ранняя» и «поздняя» фазы. Реакция ранней фазы развивается, если длительность периода между предварительным кондиционированием и повреждающим ишемическим инсультом составляет до одного часа и при интервале 1 ч проявляется максимальное защитное действие предкондиционирования. При большом интервале между предварительным и повреждающим воздействием (реакция поздней фазы) высвобождение специфической комбинации факторов приводит к отсроченному предварительному кондиционированию. Отмечено, что, если эта поздняя фаза продолжается до нескольких дней после предкондиционирующего воздействия, она может обеспечить надежную и длительную нейропротекцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы по механизмам терапевтического действия различных режимов красного излучения на сетчатку позволяет предположить, что положительный результат

применения красных очков-светофильтров у недоношенных младенцев может относиться к феномену предкондиционирующей фотостимуляции, позволяющей уменьшить риск развития РН и ослабить тяжесть заболевания за счет индукции адаптивных пластических реакций в сетчатке.

Литература/References

1. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, the current state of the problem and the problem of organization of ophthalmological care for premature children in Russia. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2012; 1: 5–7 (in Russian)].
2. Саидашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 2 (10): 28–32. [Saydasheva E.I., Gorelik Yu.V., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: features of the course and results of treatment in children with a gestation period of less than 27 weeks. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2015; 2 (10): 28–32 (in Russian)].
3. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слеповидения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 265–70. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296 [Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 265–70 (in Russian). doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296]
4. Wong R.O.L. Retinal waves and visual system development. Annu. Rev. Neurosci. 1999; 22: 29–47. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.29
5. Tian N. Visual experience and maturation of retinal synaptic pathways. Vis. Res. 2004; 44 (28): 33. doi: 10.1016/j.visres.2004.07.041
6. Moskowitz A., Hansen R., Fulton A. Retinal, visual, and refractive development in retinopathy of prematurity. Eye and Brain. 2016; 8: 103–1. doi: 10.2147/EB.S9502
7. Grimm C., Remé C.E. Light damage models of retinal degeneration. Methods Mol. Biol. 2019; 1834: 167–78. doi: 10.1007/978-1-4939-8669-9_12
8. Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A., et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. N. Engl. J. Med. 1998; 338 (22): 1572–6. doi: 10.1056/NEJM199805283382202
9. The Effects of Light Reduction on Retinopathy of Prematurity (Light-ROP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000156. First Posted: September 24, 1999. Last Update Posted: June 5, 2006. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000156
10. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (8). Art. No.: CD000122. doi: 10.1002/14651858.CD000122.pub2
11. Зуева М.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 77–84. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84 [Zueva M.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 77–84 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84]
12. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушников А.А., Ушников А.Н. Применение светофильтров очков в профилактике развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; (1): 6–13. http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-6-13 [Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. The use of filter glasses in the prevention of the development and progression of retinopathy of prematurity. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2018; (1): 6–13 (in Russian). http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-6-13]
13. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушников А.А., Ушников А.Н. Применение очков с красными защитными светофильтрами как метод профилактики развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. Предварительные результаты. Офтальмология. 2020; 17 (4): 390–6. [Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. The use of glasses with red protective filters, as a method of preventing the development and progression of retinopathy of premature babies. Preliminary results. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (4): 390–6 (in Russian)].
14. Agrawal T., Gupta G.K., Rai V., Carroll J.D., Hamblin M.R. Pre-conditioning with low-level laser (light) therapy: light before the storm. Dose Response. 2014 Dec; 12 (4): 619–49. doi:10.2203/dose-response.14-032.Agrawal
15. Зуева М.В., Панопорт С.И., Цапенко И.В. и др. Альтерации физиологических ритмов при нейродегенеративных заболеваниях: проблемы и перспективы световой терапии. Клиническая медицина. 2016; 94 (6): 427–32. [Zueva M.V., Rapoport S.I., Tsapenko I.V., et al. Alterations of physiological

- rhythms in neurodegenerative diseases: problems and prospects of light therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (6): 427–32 (in Russian)].
16. *Narayanan S.V., Dave K.R., Perez-Pinzon M.A.* Ischemic preconditioning and clinical scenarios. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26 (1): 1–7. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835bf200
 17. *Giddy J.M.* Adaptive plasticity in the retina: protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Cond. Med.* 2018 Feb; 1 (2): 85–97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696944/>
 18. *Das M., Das D.K.* Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life.* 2008; 60 (4): 199–203. doi: 10.1002/iub.31
 19. *Koch S., Della-Morte D., Dave K.R., Sacco R.L., Perez-Pinzon M.A.* Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 2014; 34 (6): 933–41. doi: 10.1038/jcbfm.2014.42
 20. *Johnstone D.M., Moro C., Stone J., Benabid A.-L., Mitrofanis J.* Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 2016; 9. Art. No 500. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00500>
 21. *Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., et al.* Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004; 4: 559–67. doi:10.1016/j.mito.2004.07.033
 22. *Natoli R., Zhu Y., Valter K., et al.* Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 2010; 16: 1801–22. PMID: 20844572
 23. *Natoli R., Valter K., Barbosa M., et al.* 670 nm photobiomodulation as a novel protection against retinopathy of prematurity: evidence from oxygen induced retinopathy models. *PLoS ONE.* 2013; 8 (8): e72135. doi: 10.1371/journal.pone.0072135
 24. *Albarracin R., Natoli R., Rutar M., Valter K., Provis J.* 670 nm light mitigates oxygen-induced degeneration in C57BL/6J mouse retina. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 125. doi: 10.1186/1471-2202-14-125
 25. *Begum R., Powner M.B., Hudson N., Hogg C., Jeffery G.* Treatment with 670 nm light upregulates cytochrome C oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS ONE.* 2013; 8:e57828. doi: 10.1371/journal.pone.0057828
 26. *Gkotsi D., Begum R., Salt T., et al.* Recharging mitochondrial batteries in old eyes. Near infra-red increases ATP. *Exp. Eye Res.* 2014; 122: 50–3. doi: 10.1016/j.exer.2014.02.023
 27. *Fitzgerald M., Bartlett C.A., Payne S.C., et al.* Near infrared light reduces oxidative stress and preserves function in CNS tissue vulnerable to secondary degeneration following partial transection of the optic nerve. *J. Neurotrauma.* 2010; 27 (11): 2107–19. doi: 10.1089/neu.2010.1426
 28. *Quirk B.J., Desmet K.D., Henry M., et al.* Therapeutic effect of near infrared (NIR) light on Parkinson's disease models. *Front. Biosci. (Elite. Ed.)* 2012; 4: 818–23. PMID: 22201916
 29. *Ying R., Liang H.L., Whelan H.T., Eells J.T., Wong-Riley M.T.* Pretreatment with near-infrared light via light-emitting diode provides added benefit against rotenone- and MPP+-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 2008; 1243: 167–73. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.057
 30. *Albarracin R., Eells J., Valter K.* Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 3582–92. doi:10.1167/iovs.10-6664
 31. *Albarracin R., Valter K.* 670 nm red light preconditioning supports Muller cell function: evidence from the white light-induced damage model in the rat retina. *Photochem. Photobiol.* 2012; 88 (6): 1418–27. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01130.x
 32. *Giacchi M.K., Wheeler L., Lovett S., et al.* Differential effects of 670 and 830 nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury. *PLoS ONE.* 2014; 9 (8): e104565. doi:10.1371/journal.pone.0104565

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — дизайн обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи; О.А. Ушникова — сбор и анализ литературы; Л.А. Катаргина — финальное редактирование статьи.

Authors' contribution: M.V. Zueva — design of the review, literature data collection and analysis, writing the article; O.A. Ushnikova — literature data collection and analysis; L.A. Katargina — final editing of the article.

Поступила: 22.11.2019

Переработана: 10.12.2019

Принята к печати: 27.12.2019

Originally received: 22.11.2019

Final revision: 10.12.2019

Accepted: 27.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

Ольга Александровна Ушникова — детский офтальмолог

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

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

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science, head of the department of eye pathology in children
State Budgetary Institution "Regional Children's Clinical Hospital", 14, Str. of the 339th Rifle Division, Rostov on Don, 344015, Russia

Olga A. Ushnikova — ophthalmologist

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