



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>

# Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии

М.В. Зуева, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина

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

*У недоношенных младенцев в нейральной сетчатке развиваются пластические изменения, которые в зависимости от тяжести ретинопатии недоношенных (РН) являются проявлением адаптивной или неадаптивной пластичности. В экспериментальных исследованиях на моделях РН у животных продемонстрированы кондиционирующие эффекты стимуляции прерывистым белым светом и различные механизмы положительного влияния красного и ультрафиолетового излучения на пластичность сетчатки, что позволяет рассматривать фототерапию в качестве перспективного метода модифицирующего лечения РН, дополняющего основную терапию. Принимая во внимание, что в патогенез РН вовлечены светозависимые процессы, мы также выдвигаем гипотезу, что в комплексе методов профилактики и лечения РН значительной эффективностью может обладать фрактальная фототерапия сложноструктурированными оптическими стимулами как метод активации адаптивной нейропластичности.*

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных; пластичность сетчатки; кондиционирующая стимуляция; фототерапия; фрактальные оптические сигналы

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** 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>

## Retinal plasticity in retinopathy of prematurity, and phototherapy prospects

Marina V. Zueva, Lyudmila V. Kogoleva, Lyudmila A. Katargina

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

*In premature babies, plastic changes develop in the neural retina, which, depending on the severity of retinopathy of prematurity (ROP), are a manifestation of adaptive or non-adaptive plasticity. In various experimental studies on animal ROP models, the conditioning effects of intermittent white light stimulation and various mechanisms of the positive effect of*

*red and ultraviolet radiation on the plasticity of the retina have been demonstrated, which allows phototherapy to be considered as a promising modifying treatment for ROP supplementing the main therapy. Taking into account that light-dependent processes are involved in the pathogenesis of ROP, we also hypothesize that fractal phototherapy with complex-structured optical stimuli, as a method of activating adaptive neuroplasticity, can be most effective in the complex of methods for preventing and treating ROP.*

**Keywords:** retinopathy of prematurity; retinal plasticity; conditioning stimulation; phototherapy; fractal optical signals

**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., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Retinal plasticity in retinopathy of prematurity, and phototherapy prospects. Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (1): 77-84 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>

Ретинопатия недоношенных (РН) является одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии, что обусловлено ростом числа преждевременных родов, выживанием все большего количества недоношенных младенцев, в том числе с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и ранним гестационным возрастом на момент рождения. Возрастание числа выживших глубоко недоношенных, соматически отягощенных младенцев ведет к росту частоты РН и ее тяжелых, атипичных форм. Несмотря на значительные достижения в выявлении и лечении РН, в настоящее время она остается одной из основных причин слепоты и слабовидения с раннего детства в развитых странах [1–3].

РН — вазопротрофиеративное заболевание глаз недоношенных детей. Патологический процесс, запускающий механизм возникновения и прогрессирования РН, носит многофакторный характер. К патогенетическим факторам относят незавершенное развитие ретинальных сосудов, недостаточную степень зрелости клеток нейроэпителлия сетчатки с последующим ростом метаболических запросов, активацию различных факторов роста сосудов, влияние вазоактивных веществ, состояние антиоксидантной системы и некоторые генетические факторы. Среди факторов риска развития и прогрессирования РН особо выделяют гестационный возраст, низкую массу тела при рождении и дополнительную кислородотерапию. Роль каждого фактора в развитии и прогрессировании РН, а также поиск новых механизмов патогенеза заболевания широко обсуждаются в литературе.

РН описывается как двухфазное заболевание, начинающееся с замедленного роста сосудов после преждевременных родов (фаза I — гипероксическая фаза), за которым следует выделение факторов, стимулирующих гипоксию, для стимуляции роста новых кровеносных сосудов (фаза II — гипоксическая фаза) [4–6]. Именно данный аспект патогенеза обуславливает клинические проявления РН, в основе которых лежит нарушение нормального васкулогенеза сетчатки. Частота развития РН у детей группы

риска варьирует от 16 до 38 %, достигая 90 % у детей с ЭНМТ и ранним гестационным возрастом при рождении. Активная фаза РН характеризуется сосудистой активностью и стадийностью заболевания. Различают два типа активной РН: тип I — неблагоприятный, при котором имеются все признаки прогрессирования заболевания («плюс»-болезнь) и задняя агрессивная РН, развитие ретинальной неоваскуляризации и экстраретинальной пролиферации при локализации процесса в центральной зоне глазного дна; тип II — благоприятный, при котором сосудистая активность минимальна и заболевание не прогрессирует. Течение РН по типу I требует более частых осмотров офтальмолога и определения показаний к лечению [7, 8].

Единственно признанным на сегодняшний день методом лечения активной, прогрессирующей РН и предотвращения необратимой потери зрения является коагуляция аваскулярных зон сетчатки, эффективность которой зависит от формы течения РН, локализации и стадии процесса, варьируя от 60 до 98 %. Учитывая важную роль фактора роста эндотелия сосудов и других индуцируемых гипоксией факторов в патогенезе РН, в настоящее время для лечения тяжелых форм активной РН используют ингибиторы ангиогенеза [2, 3, 9–11]. Все современные способы лечения РН являются инвазивными, дорогостоящими и нацелены только на ангиогенный аспект заболевания, поэтому не учитывают возможность воздействия на нейрональную сетчатку или другие долгосрочные эффекты. Даже после успешно проведенной и эффективной коагуляции сетчатки в отдаленном периоде в целом ряде случаев отмечаются различные зрительные нарушения, что существенно влияет на качество жизни пациентов [12–22]. Таким образом, поиск недорогих, безопасных, легко применимых и эффективных методов лечения РН остается актуальным.

Необходимым условием нормального двигательного, умственного и эмоционального развития детей грудного возраста является надлежащая последовательность воздействия зрительных и других

сенсорных сигналов в процессе созревания мозга [23–27]. Преждевременные роды связаны с высокой частотой нарушений развития центральной нервной системы (ЦНС), в первую очередь из-за гипоксически-ишемического поражения мозга новорожденных [28, 29]. Попадая из внутриутробной среды в окружающий нас мир, недоношенный ребенок подвергается воздействию естественного освещения, а также света от осветительных приборов, медицинской аппаратуры. Более глубокое понимание влияния световых стимулов окружающей ребенка среды (природных и искусственных) на развитие зрения может помочь в профилактике, ранней диагностике и реабилитации нарушений зрения у младенцев. В течение последних 20 лет ведутся исследования влияния различных уровней освещенности на частоту возникновения и тяжесть РН [30]. Поводом к проведению этих исследований послужили доказательства роли света в продукции разрушительных свободных радикалов в сетчатке. Дополнительный кислород также способствует производству свободных радикалов, подтверждая, что эти два механизма могут быть аддитивными. Однако большинство исследований показали, что яркий свет не является причиной РН и что уменьшение количества света, достигающего сетчатки новорожденных, не влияет на частоту развития или прогрессирование РН [31, 32]. Этот вывод особенно важен, учитывая, что фототерапия, применяемая для снижения риска конъюгационной желтухи у недоношенных или детей с ЭНМТ при рождении, может препятствовать возрастанию сывороточного билирубина до уровня, требующего обменного переливания крови, и снижает риск нарушения развития мозга и ЦНС [33]. С другой стороны, в настоящее время развивается новый подход, основанный, в противовес предложениям ослаблять уровень освещенности сетчатки недоношенных новорожденных, на применении светотерапии в профилактике развития и прогрессирования РН. Два широко изучаемых сегодня метода, апробированных в экспериментах на животных с моделями РН, включают:

1) использование фотобиомодуляции красным светом с длиной волны 670 нм [6], который, как показано на крысах с моделью РН, обладает прекодиционирующим эффектом, защищая сетчатку от последующего повреждения, индуцированного кислородом;

2) фототерапию ультрафиолетовым (УФ) светом 380 нм для активации передачи сигналов через открытый недавно новый светозависимый опсин-5-допаминовый путь, регулирующий развитие кровеносных сосудов в глазу [34].

В моделях РН у некоторых грызунов используется тот факт, что нормальная васкуляризация сетчатки у них происходит *ex utero* и, таким образом, при рождении картина напоминает неполное развитие сосудистой сети сетчатки у недоношенных детей. Поэтому модели кислород-индуцированной ретинопатии у

этих животных предоставили важную информацию о патогенезе и механизмах возникновения РН [35]. С помощью двух животных моделей индуцированной кислородом ретинопатии у мышей и крыс изучалась обоснованность использования красного света 670 нм для профилактики РН у человека [6]. Во время и после воздействия гипероксии мыши и крысы подвергались экспозиции светом 670 нм низкой интенсивности (9 Дж/см<sup>2</sup>) в течение 3 мин в день. Излучение 670 нм уменьшало неоваскуляризацию, вазооблитерацию и патологические паттерны ветвления сосудов в периферических областях сетчатки в моделях индуцированной кислородом ретинопатии, отмечена также лучшая сохранность нейральной сетчатки и легких [6]. Тот факт, что низкий уровень излучения света 670 нм защищает сетчатку и легкие от воздействия высоких уровней кислорода, говорит о том, что фотобиомодуляция может стать неинвазивным и недорогим профилактическим средством для лечения РН и хронических заболеваний легких, связанных с недоношенностью [6].

Это предположение поддерживают также ранее полученные факты, что терапия низкоинтенсивным лазерным светом в длинноволновом диапазоне электромагнитного спектра (600–1000 нм) защищает от повреждения нейроны и другие клетки сетчатки [36]. Использование красного света 670 нм в качестве прекодиционирующего стимула может оказывать мощный нейропротекторный эффект против последующего повреждения, вызванного интенсивным светом [37, 38] и токсическими агентами [39]. В фундаментальных исследованиях воздействие красным светом 670 нм улучшало восстановление сетчатки [40] и модулировало экспрессию генов, связанных с воспалением, окислительным метаболизмом и апоптозом [41]. Хотя точный механизм положительного эффекта неизвестен, имеются доказательства того, что цитохром С оксидаза действует как основной хромофор-фотоакцептор [42], стимулируя окислительный метаболизм [43] и выработку аденозинтрифосфата (АТФ) [44] и управляя репаративными и защитными механизмами. Таким образом, фототерапия светом 670 нм может использоваться в профилактике РН как метод, способствующий нормальной васкуляризации сетчатки и снижающий окислительный стресс и нейрональное повреждение.

Другой новый метод светотерапии основан на недавнем открытии, что чувствительный к УФ-излучению опсин-5-допаминовый путь является важной частью светозависимых процессов, который влияет на развитие рефракции и сосудистой сети глаза. Обосновано использование УФ-излучения для лечения и профилактики РН и миопии [34, 45]. Опсин-5-допаминовый путь — молекулярный процесс, участвующий в обеспечении сбалансированного развития кровеносных сосудов в глазу, который может быть разбалансирован у недоношенных детей. Во время постнатального развития глаза у мышей

происходит регрессия эмбриональной сети гиалоидных кровеносных сосудов. На моделях мышей показано, что постнатальное развитие глаза зависит от реакций сетчатки на свет, которые контролируются опсином-5, белком, экспрессируемым в специфическом подтипе светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки. Нейротрансмиттер допамин способствует регрессии кровеносных сосудов. Известно, что опсин-5 и допамин работают в тандеме, чтобы регулировать сбалансированное развитие сосудов глаза. В экспериментах на генетически модифицированных мышах, которые не экспрессируют опсин-5 в сетчатке, его потеря повышала уровень допамина в стекловидном теле и вызывала быструю регрессию гиалоидных кровеносных сосудов в развивающихся глазах [46].

В то же время использование излучения 380 нм для активации передачи сигналов через опсин-5 снижало уровень допамина в глазу и вызывало другие молекулярные изменения, которые способствовали восстановлению правильных сигналов, регулирующих сбалансированное развитие сосудов [34]. Опсин-5 — светочувствительный белок семейства нейропсинов, который кодируется геном *Opn5*, обнаружен у некоторых животных, включая геномы мыши, курицы, лучеперых рыб и человека и экспрессируется в глазу, мозге и некоторых других тканях [47–50]. Он чувствителен к УФ-свету 380 нм и при освещении разлагается на (стабильные в темноте) фотопродукты, поглощающие излучение при 470 нм, которые регенерируют при освещении оранжевым светом свыше 520 нм [51].

Новые методы светотерапии и другие разрабатываемые сегодня стратегии лечения и профилактики РН основываются на нейропластичности сетчатки, и их эффективность будет зависеть от понимания процессов ремоделирования, происходящих в ретинальной ткани при этом патологическом состоянии. Отличительной чертой РН является формирование аномальной сосудистой сети сетчатки, изменения которой демонстрируют присущую сетчатке микрососудистую пластичность у недоношенных новорожденных. У большей части детей с РН после клинического разрешения заболевания останется некоторая потеря зрения, связанная с гибелью фоторецепторов и нарушением целостности пигментного эпителия сетчатки в макулярной области. Как показано в недавних исследованиях на моделях РН у животных, потеря целостности и функции наружной сетчатки может быть связана с дегенерацией хориоидеи [52]. С другой стороны, все больше доказательств подтверждает решающую роль нейральной сетчатки в процессе заболевания РН, что продемонстрировано с использованием современных методов электроретинографии [53, 54].

Поскольку начало РН совпадает с растущими метаболическими потребностями быстро развивающихся палочек, в серии исследований была изучена

роль палочек в РН [53–56]. Использовались электроретинографические и психофизические тесты и методы нейровизуализации для изучения функции и структуры нейральной сетчатки у детей с РН и без нее и у крыс с моделью ключевых признаков РН. В этих исследованиях установлено несколько важных закономерностей, обсуждаемых ниже. Растущие метаболические потребности палочек могут являться стимулирующим фактором для РН. В моделях на крысах дисфункция палочковых фоторецепторов обнаруживается еще до того, как проявляются сосудистые аномалии сетчатки. Продольное исследование на крысиных моделях РН показало, что именно ранняя дисфункция палочек прогнозирует сосудистый исход, но не наоборот [56, 57]. РН, даже в стадии мягких изменений, в первую очередь стабильно изменяет структуру и функцию фоторецепторов. Пострецепторные нейроны, тесно связанные с сосудистой сетью сетчатки, также подвержены влиянию РН. Спустя годы после клинического разрешения РН выраженные нейронально-сосудистые аномалии исчезают, но едва заметные структурные и функциональные нарушения могут сохраняться [53]. Чувствительность а-волны электроретинограммы (ЭРГ), имеющей фоторецепторную природу, остается низкой в зрелых глазах детей с РН. Однако чувствительность b-волны ЭРГ, имеющей пострецепторные источники генерации в сетчатке, часто нормализуется с возрастом [55]. В зоне сетчатки около «палочкового кольца» с максимальной плотностью палочковых фоторецепторов подростки с РН в анамнезе имеют практически нормальную чувствительность сетчатки, но нарушенную скотопическую пространственную суммацию по сравнению с недоношенными пациентами без истории РН или детьми, рожденными в срок. Эти факты говорят о реорганизации (ремоделировании) периферических пострецепторных схем, которые «обменивают» пространственное разрешение на повышенную чувствительность, компенсируя тем самым дефицит палочковой функции.

Для оценки скотопической зрительной функции, опосредованной палочками, исследовали пространственную и временную суммацию у детей старшего возраста с историей РН и у контрольных субъектов [58, 59]. Основная концепция *пространственной суммации* заключается в том, что большое количество палочек в стимулируемой области сетчатки соединяется с нейроном второго порядка, т. е. рецептивное поле является ограниченной пострецепторной областью сетчатки, в которую конвергируют входы от этой группы фоторецепторов. Исследования показывают, что критический (пороговый) диаметр тестового пятна больше у субъектов, имевших ранее РН, чем у родившихся недоношенными, но без РН, и у рожденных в срок. Другими словами, зрительные сигналы интегрировались в область гораздо большей площади (большее рецептивное поле). У субъектов с

РН большее рецептивное поле улучшает зрительную чувствительность. И эти факты служат доказательствами внутриламнарной реорганизации пострецепторной сетчатки при РН. *Временная суммация* является показателем кинетики фототрансдукции в фоторецепторах. В тесте с временной суммацией, опосредованной палочками [59], длительность свечения тестового пятна с постоянным диаметром ( $10^\circ$ ) варьировалась, и темно-адаптированный порог для обнаружения тестового пятна измерялся для восьми различных длительностей стимула (от 10 до 640 мс). Результаты этой работы показали, что критическая (пороговая) длительность больше у субъектов с историей РН, чем у недоношенных без РН в анамнезе и у контрольных особей. Эта особенность является следствием медленной кинетики активации палочковой фототрансдукции при РН, продемонстрированной с помощью а-волны ЭРГ.

С другой стороны, известно, что центральная сетчатка у здоровых детей созревает относительно поздно. Наружные сегменты палочек к центру от кольца с максимальной плотностью палочек подвергаются более позднему удлинению, чем расположенные периферически по отношению к палочковому кольцу. Соответственно, у здоровых детей при темновой адаптации зрительные пороги для центра кольца созревают медленнее, чем для более эксцентричных областей сетчатки [60, 61]. Было сделано предположение, что этот позднее созревающий центральный участок сетчатки должен быть особенно уязвимым для РН. В серии неинвазивных морфофункциональных исследований центральной сетчатки у субъектов с историей легкой РН было обнаружено отсроченное созревание скотопической чувствительности сетчатки по данным психофизических тестов [62]. Данные мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) показывают дефицит управляемой колбочками пострецепторной активности [63]. С помощью адаптивной оптики визуализированы стойкие аномалии внутренней сетчатки [64], указывающие на различную плотность биполярных клеток у детей с РН и контрольных субъектов. Фовеальная ямка в глазах с легкой РН значительно меньше, чем в контрольных глазах, и слои внутренней сетчатки в фовеальной и экстрафовеальной областях значительно толще в глазах с РН, чем в контрольных глазах [19, 64]. Это свидетельствует о сбое центробежного смещения биполярных клеток во время фовеального развития при РН, что подтверждается данными и других исследований [65, 66]. Как показывают результаты спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), пострецепторные слои сетчатки при РН значительно толще, а фоторецепторные слои наружной сетчатки гораздо тоньше, чем у рожденных в срок младенцев. Интересно, однако, что общая толщина всех слоев сетчатки не различалась в группах недоношенных младенцев с и без РН и доношенных новорожденных. Следовательно, получены анатомические до-

казательства пострецепторного ремоделирования, которое компенсирует потерю фоторецепторного входа в периферическую сетчатку при РН.

Таким образом, все больше доказательств подтверждают решающую роль пластичности нейральной сетчатки в процессе заболевания РН [53]. Независимо от того, является ли РН легкой или настолько тяжелой, что требует лечения, многие пациенты с РН страдают впоследствии снижением зрения. Дефицит функции палочковых фоторецепторов часто сохраняется и в более старшем возрасте, а функция пострецепторной сетчатки обычно восстанавливается, но не при тяжелой, леченной РН [53, 54]. Комбинированное использование мфЭРГ, психофизических методов исследования и визуализации сетчатки позволило сопоставить изменения структуры и функции фоторецепторной и пострецепторной сетчатки и ее сосудистой сети и показало, что пострецепторная сетчатка накладывает значительные ограничения на скотопические и фотопические зрительные пороги [53, 54]. Согласно существующей гипотезе, адаптивная реорганизация пострецепторных схем нейронных соединений в нейральной сетчатке и ее сосудистой сети является основой для восстановления сетчатки при мягкой РН, но при более тяжелой РН нарушенная нейроваскулярная пластичность препятствует адаптивному ремоделированию [54]. Эту гипотезу подтверждают результаты длительного наблюдения субъектов с РН от раннего младенчества до 4 лет (в продольном исследовании) и старших субъектов с историей РН в возрасте от 10 до 20 лет (в поперечном исследовании) [54].

С учетом убедительных доказательств пластичности нейральной сетчатки при РН [67] представляется перспективным использование света в комплексе методов неинвазивной терапии и профилактики этого патологического состояния в дополнение к существующим сегодня инвазивным терапевтическим стратегиям [54]. Полагают, что активирующая адаптивную пластичность нейропротекторная терапия, примененная на доклинической стадии, имеет большой потенциал эффективно противостоять первичным событиям в нейродегенерации, останавливая или существенно замедляя прогрессирование заболевания. При выраженных рубцовых изменениях РН с гибелью нейронов и нарушением структурной и функциональной связности сетчатки наблюдаемые пластические изменения носят характер неадаптивной пластичности, механизмы которой изучены на животных моделях прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний [68].

Однако важно отметить, что фототерапия, использующая периодические стимулы с жестко заданной частотой стимуляции, имеет значительные ограничения, связанные с тем, что постоянный ритм воздействия не соответствует естественному ритму флуктуаций физиологических параметров здорового организма, включая ритмы корковой активности.

Сегодня накоплено большое количество свидетельств, что нормальные физиологические ритмы характеризуются высококоррелированной фрактальной динамикой, в то время как нейродегенеративные заболевания и старение человека приводят к потере дальних корреляций и появлению упорядоченного ритма флуктуаций [69–71]. Поэтому предложена гипотеза, что стимуляция сложноструктурированными (фрактальными) оптическими сигналами при нейродегенеративных заболеваниях может служить физиологически адекватным фактором, позитивно воздействующим на пластичность нервной ткани и, таким образом, способствующим повышению эффективности нейропротекции и нейрореабилитации [72, 73].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У недоношенных младенцев в нейральной сетчатке развиваются пластические изменения, которые в зависимости от тяжести РН являются проявлением адаптивной или неадаптивной пластичности. Ответы палочек и пострецепторных нейронов значительно изменяются спустя годы после активной РН. По данным ганцфельд-ЭРГ и психофизических порогов, изменения включают постоянную палочковую дисфункцию и компенсаторное ремоделирование пострецепторной сетчатки. В центральной сетчатке нарушается созревание парафовеальных скотопических порогов, снижаются мФЭРГ, опосредованные колбочками, значительно утолщаются пострецепторные слои сетчатки и нарушается морфология колбочковых фоторецепторов. Эти изменения имеют значение для качества зрения, контроля роста глаза и развития рефракции. В исследованиях на моделях РН у животных продемонстрированы кондиционирующие эффекты стимуляции прерывистым белым светом и различные механизмы позитивного влияния красного и ультрафиолетового излучения на пластичность сетчатки, что позволяет рассматривать фототерапию в качестве перспективного метода модифицирующего лечения РН, дополняющего основную терапию. Принимая во внимание, что в патогенез РН вовлечены светозависимые процессы, мы выдвигаем гипотезу, что в комплексе методов профилактики и лечения РН наибольшей эффективностью может обладать фрактальная фототерапия сложноструктурированными оптическими стимулами как метод активации адаптивной нейропластичности.

### 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, current state of the problem and tasks of organizing ophthalmologic care for premature babies in the Russian Federation. Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya. 2012; (1): 5–7 (in Russian)].
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications

- for control. Early Hum. Dev. 2008; 84: 77–2. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009.
3. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных у детей со сроком гестации менее 27 недель: особенности течения и результаты лазерного лечения. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 9 (4): 48–9. [Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity in infants with gestational age less than 27 weeks: features of the course and results of laser treatment. Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2014; 9 (4): 48–9 (in Russian)].
4. Smith L.E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm. IGF Res. 2004; 14 (Suppl A): S140–S144. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.030
5. Quinn G.E., Gilbert C., Darlow B.A., Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chin. Med. J. (Engl). 2010; 123: 2929–37. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.20.033
6. 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
7. An International Committee for the Classification of retinopathy of prematurity. The international classification of ROP – Revisited. Arch. Ophthalmol. 2005; 123: 991–9. doi:10.1001/archophth.123.7.991
8. Christiansen S.P., Dobson V., Quinn G., et al. Progression of type 2 to type 1 retinopathy of prematurity in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (4): 461–5. doi: 10.1001/archophth.2010.34
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch. Ophthalmol. 2003; 121: 1684–94. doi: 10.1001/archophth.121.12.1684
10. Ng E.Y., Connolly B.P., McNamara J.A., et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology. 2002; 109 (5): 928–34.
11. McCloskey M., Wang H., Jiang Y., et al. Anti-VEGF antibody leads to later atypical intravitreal neovascularization and activation of angiogenic pathways in a rat model of ROP. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54: 2020–6. doi: 10.1167/iovs.13-11625
12. O'Connor A.R., Stephenson T.J., Johnson A., et al. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 767–73. doi:10.1001/archophth.120.6.767
13. Terasaki H., Hirose T. Late-onset retinal detachment associated with regressed retinopathy of prematurity. Jap. J. Ophthalmol. 2003; 47 (5): 492–7. doi:10.1016/s0021-5155(03)00088-1
14. Larsson E., Martin L., Holmström G. Peripheral and central visual fields in 11-year-old children who had been born prematurely and at term. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2004; 41: 39–45. https://doi.org/10.3928/0191-3913-20040101-10
15. Tufail A., Singh A.J., Haynes R.J., et al. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (2): 243–6. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.022962
16. Larsson E., Rydberg A., Holmström G. Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: a population based study. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 87–90. doi:10.1136/bjo.2005.081653
17. Wu W.C., Lin R. I., Shin C.P. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of prematurity. Ophthalmology. 2012; 119: 1907–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.040
18. Катаргина Л.А., Белова М.А., Коголева Л.В. Вторичные ретикулярные дистрофии у детей с ретинопатией недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; (3): 62. [Katargina L.A., Belova M.A., Kogoleva L.V. Secondary retinal dystrophies in children with retinopathy of prematurity. Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya. 2014; (3): 62 (in Russian)].
19. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л. Структурно-функциональное состояние макулы у детей с ретинопатией недоношенных. Вестник офтальмологии. 2011; 127 (6): 25–9. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Rudnitskaya Ya.L. Structural and

- functional state of the macula in children with retinopathy of prematurity. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 127 (6): 25–9 (in Russian)].
20. *Kogoleva L.V., Rogova S.Yu.* Нарушения полей зрения у пациентов с ретинопатией недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014; 9 (4): 24. [*Kogoleva L.V., Rogova S.Yu.* Impaired visual fields in patients with retinopathy of prematurity. *Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya*. 2014; 9 (4): 24 (in Russian)].
  21. *Fielder A., Blencowe H., O'Connor A., Gilbert C.* Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100 (2): F179–84. doi: 10.1136/archdischild-2014-306207
  22. *Moskowitz A., Hansen R., Fulton A.* Retinal, visual, and refractive development in retinopathy of prematurity. *Eye and Brain*. 2016; 8: 103–11. doi: 10.2147/EB.S9502
  23. *Shatz C.J.* Emergence of order in visual system development. *J. Physiol. Paris*. 1996; 90: 141–50.
  24. *Wong R.O.L.* Retinal waves and visual system development. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 29–47.
  25. *Tian N.* Visual experience and maturation of retinal synaptic pathways. *Vis. Res.* 2004; 44 (28): 33. doi: 10.1016/j.visres.2004.07.041
  26. *Madan A., Good W.V.* Preterm birth and the visual system. *NeoReviews*. 2005; 6(3): e153–159. doi: 10.1542/neo.6-3-e153
  27. *Xu H.P., Tian N.* Retinal ganglion cell dendrites undergo a visual activity-dependent redistribution after eye opening. *J. Comp. Neurol.* 2007; 503 (2): 244–59. doi: 10.1002/cne.21379
  28. *Luciana M.* Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev. Psychopathol.* 2003; 15: 1017–47. doi: 10.1017/S095457940300049X
  29. *Rothman A.L., Mangalesh S., Chen X., Toth C.A.* Optical coherence tomography of the preterm eye: from retinopathy of prematurity to brain development. *Eye and Brain*. 2016; 8: 123–33. doi: 10.2147/EB.S97660
  30. The effects of light reduction on retinopathy of prematurity (Light-ROP). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT000001156*. First Posted: September 24, 1999. Last Update Posted: June 5, 2006. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT000001156>
  31. *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
  32. *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
  33. *Okwundu C.I., Okoromah C.A.N., Shah P.S.* Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 1. Art. No.: CD007966. doi: 10.1002/14651858.CD007966.pub2
  34. *Nguyen M.-T.T., Vemmaraju S., Nayak G., et al.* An opsin 5–dopamine pathway mediates light-dependent vascular development in the eye. *Nature Cell Biology*. 2019; 21 (4): 420 doi: 10.1038/s41556-019-0301-x
  35. *Grossniklaus H.E., Kang S.J., Berglin L.* Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010; 29: 500–19. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.05.003
  36. *Rojas J.C., Lee J., John J.M., Gonzalez-Lima F.* Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J. Neurosci.* 2008; 28: 13511–21. doi:10.1523/JNEUROSCI.3457-08.2008
  37. *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
  38. *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
  39. *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
  40. *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
  41. *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.
  42. *Karu T.* Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1999; 49: 1–17. doi:10.1016/S1011-1344(98)00219-X
  43. *Silveira P.C., Streck E.L., Pinho R.A.* Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2007; 86: 279–82. doi:10.1016/j.jphotobiol.2006.10.002
  44. *Кару Т.И., Афанасьева Н.И.* Цитохром-с-оксидаза как первичный фотоакцептор при лазерном воздействии света видимого и ближнего ИК-диапазона на культуру клеток. Доклады АН. 1995; 342: 693–7. [Karu T.I., Afanas'eva N.I. Cytochrome c oxidase as the primary photoacceptor upon laser exposure of cultured cells to visible and near IR-range light. *Dokl. Akad. Nauk.* 1995; 342: 693–5 (in Russian)].
  45. *Zhou X., Pardue M.T., Iuvone P.M., Qu J.* Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges? *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 61: 60–71. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.06.003
  46. *Bhattacharya R., Sinha S., Yang Su-Ping, et al.* The neurotransmitter dopamine modulates vascular permeability in the endothelium. *J. Mol. Signal.* 2008; 3: 14. doi: 10.1186/1750-2187-3-14
  47. *Tarttelin E.E., Bellingham J., Hankins M.W., Foster R.G., Lucas R.J.* Neuropsin (Opn5): a novel opsin identified in mammalian neural tissue. *FEBS Letters*. 2003; 554 (3): 410–6. doi:10.1016/S0014-5793(03)01212-2
  48. *Tomonari S., Migita K., Takagi A., Noji S., Ohuchi H.* Expression patterns of the opsin 5-related genes in the developing chicken retina. *Dev. Dynamics*. 2008; 237 (7): 1910–22. doi: 10.1002/dvdy.21611
  49. *Nakane Y., Ikegami K., Ono H., et al.* A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *PNAS U.S.A.* 2010; 107 (34): 15264–8. doi: 10.1073/pnas.1006393107
  50. *Sato K., Yamashita T., Haruki Y., et al.* Two UV-sensitive photoreceptor proteins, Opn5m and Opn5m2 in ray-finned fish with distinct molecular properties and broad distribution in the retina and brain. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155339. doi: 10.1371/journal.pone.0155339
  51. *Kojima D., Mori S., Torii M., et al.* UV-sensitive photoreceptor protein OPN5 in humans and mice. *PLoS One*. 2011; 6: e26388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026388>
  52. *Rivera J.C., Holm M., Austeng D., et al.* Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J. Neuroinflamm.* 2017; 14 (1): 165. doi: 10.1186/s12974-017-0943-1
  53. *Fulton A.B., Hansen R.M., Moskowitz A., Akula J.D.* The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009; 28 (6): 452–82. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.003
  54. *Hansen R.M., Moskowitz A., Akula J.D., Fulton A.B.* The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 56: 32–57. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.09.004
  55. *Harris M.E., Moskowitz A., Fulton A.B., Hansen R.M.* Long-term effects of retinopathy of prematurity (ROP) on rod and rod-driven function. *Doc. Ophthalmol.* 2011; 122 (1): 19–27. doi: 10.1007/s10633-010-9251-0
  56. *Akula J.D., Hansen R.M., Martinez-Perez M.E., Fulton A.B.* Rod photoreceptor function predicts blood vessel abnormality in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (9): 4351–9. doi: 10.1167/iovs.07-0204
  57. *Liu K., Akula J.D., Falk C., Hansen R.M., Fulton A.B.* The retinal vasculature and function of the neural retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 2639–47. doi: 10.1167/iovs.06-0016

58. *Hansen R.M., Tavormina J.L., Moskowitz A., Fulton A.B.* Effect of retinopathy of prematurity on scotopic spatial summation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (5): 3311–3. doi: 10.1167/iovs.14-14344
59. *Hansen R.M., Moskowitz A., Tavormina J.L., Bush J.N., Fulton A.B.* Temporal summation in children with a history of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 914–7. doi: 10.1167/iovs.14-16102
60. *Hansen R.M., Fulton A.B.* Dark-adapted thresholds at 10- and 30-deg eccentricities in 10-week-old infants. *Vis. Neurosci.* 1995; 12 (3 May-Jun.): 509–12. doi:10.1017/s0952523800008415
61. *Hansen R.M., Fulton A.B.* The course of maturation of rod-mediated visual thresholds in infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (8 Jul.): 1883–6. PMID: 10393066
62. *Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J., et al.* Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1628–40.
63. *Fulton A.B., Hansen R.M., Moskowitz A., Barnaby A.M.* Multifocal ERG in subjects with a history of retinopathy of prematurity. *Doc. Ophthalmol.* 2005; 111: 7–13. doi: 10.1007/s10633-005-2621-3
64. *Hammer D.X., Iftimia N.V., Ferguson R.D., et al.* Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (5): 2061–70. doi: 10.1167/iovs.07-1228
65. *Yanni S.E., Wang J., Cheng C.S., et al.* Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (2): 354–60; e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.010
66. *Коголева Л.В., Аракелян М.А., Шамшинова А.М., Катаргина Л.А.* Роль электрофизиологических исследований в оценке и прогнозировании зрения при ретинопатии недоношенных. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (3): 40–4. [*Kogoleva L.V., Arakelyan M.A., Shamshinova A.M., Katargina L.A.* The role of electrophysiological studies in assessing and predicting vision in retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (3): 44–4 (in Russian)].
67. *Akula J.D., Mocofanescu A., Ferguson R.D., et al.* Retinal remodeling in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* April 2014, 55: 3505. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2268939>
68. *Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A.* Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
69. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., et al.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (Suppl.1): 2466–72. <https://doi.org/10.1073/pnas.012579499>
70. *Manor B., Lipsitz L.A.* Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 45: 287–93. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.020>
71. *Zueva M.* 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>
72. *Zueva M.V.* Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Applied Sciences Journal.* 2013; 27 (4): 462–8. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657
73. *Зуева М.В.* Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2018; 44 (3): 62–73. <https://doi.org/10.7868/S0131164618030074> [*Zueva M.V.* Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. *Human physiology.* 2018; 44 (3): 289–99. doi: 10.1134/S0362119718030180]

**Вклад авторов в работу:** М.В. Зуева — концепция, анализ литературы, написание текста; Л.В. Коголева — сбор данных, написание текста; Л.А. Катаргина — концепция, научное редактирование.

*Поступила:* 24.10.2019

*Переработана:* 03.11.2019

*Принята к печати:* 02.12.2019

*Originally received:* 24.10.2019

*Final revision:* 03.11.2019

*Accepted:* 02.12.2019

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Людмила Викторовна Коголева**, д-р мед. наук, руководитель детского консультативно-поликлинического отделения

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

**Для контактов:** Марина Владимировна Зуева, [visionlab@yandex.ru](mailto:visionlab@yandex.ru)

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya 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 V. Kogoleva**, Dr. of Med. Sci., head of the children's consultative and outpatient department

**Lyudmila A. Katargina**, Dr. of Med. Sci., Professor, deputy director

**Contact information:** Marina V. Zueva, [visionlab@yandex.ru](mailto:visionlab@yandex.ru)