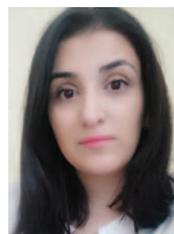


Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы

М.В. Зуева¹М.А. Ковалевская²О.В. Донкарева²А.И. Каранкевич³И.В. Цапенко¹А.А. Таранов³В.Б. Антонян²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

³ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана
ул. 2-я Бауманская, 5, Москва, 105005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(3):317–328

Целью работы явилось изучение влияния низкоинтенсивной фрактальной светостимуляции на чувствительность в поле зрения пациентов с подозрением на глаукому (ПГ) и с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 146 человек, включая 98 пациентов основной группы — 1 и 49 человек контрольной группы «плацебо» терапии — 2. Выполняли стандартную автоматическую периметрию (SITA-Standard, Humphrey, CarlZeissMeditec, 24-2), оценивали динамику периметрических индексов MD и PSD до и после курса из десяти 10-минутных сеансов фрактальной фототерапии или после 10-дневного курса релаксации, состоящего в просмотре дважды в день специального тренирующего видео. Максимальная яркость мельканий на роговице при фототерапии составляла 10–12 люкс, фрактальная размерность оптического сигнала $D = 1,4$. **Результаты.** Двухнедельный курс низкоинтенсивной стимуляции фрактальными оптическими сигналами достоверно улучшал показатели MD, отражающие средний дефект в поле зрения, у всех пациентов с ПГ и ПОУГ. Просмотры видеороликов с программой релаксации не оказывали статистически значимого влияния на индексы MD и PSD. Выявленный эффект фрактальной стимуляции для глаз с ПОУГ III (уменьшение MD в среднем на 4,39 дБ) говорит о том, что даже на развитых стадиях глаукомы в общей популяции ганглиозных клеток сетчатки имеется значительный процент клеток, которые еще находятся на пластической стадии обратимых функциональных изменений и способны позитивно реагировать на терапию. Результаты говорят о целесообразности проведения нейропротекторной терапии больным с любой стадией глаукомы, включая развитую стадию. **Заключение.** В данном исследовании мы впервые использовали технологию фрактальной оптической стимуляции для терапии глаукомы. Получены первые свидетельства нейропротекторного эффекта фрактальной фототерапии при ПОУГ разных стадий. Фрактальная стимуляция может рассматриваться как новый нефармакологический, а физиотерапевтический подход к нейропротекторной терапии, чей потенциал и механизмы требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейропротекция, фрактальная оптическая стимуляция, открытоугольная глаукома, подозрение на глаукому, периметрические индексы

Для цитирования: Зуева М.В., Ковалевская М.А., Донкарева О.В., Каранкевич А.И., Цапенко И.В., Таранов А.А., Антонян В.Б. Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы. *Офтальмология*. 2019;16(3):317–328. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328>

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

Конфликт интересов отсутствует



Fractal Phototherapy in Neuroprotection of Glaucoma

M.V. Zueva¹, M.A. Kovalevskaya², O.V. Donkareva², A.I. Karankevich³, I.V. Tsapenko¹, A.A. Taranov³, V.B. Antonyan²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Studencheskaya str., 10, 394036, Voronezh, Russia

³ Bauman Moscow State Technical University
Baumanskaya 2-ya str., 5/1, 105005, Moscow, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(3):317–328

Purpose: to study the effect of low-intensity fractal light stimulation on the sensitivity in the visual field in patients with suspected glaucoma (SG) and primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and Methods. The study involved 146 people, including 98 patients of the main group (No. 1) and 49 people from the control group "placebo"-therapy (No. 2). Standard automatic perimetry was performed (SITA-Standard, Humphrey, CarlZeissMedtec, 24-2). The dynamics of the perimetry indices MD and PSD were evaluated before and after the course of a ten 10-minute session of fractal phototherapy or after a 10-day course of relaxation consisting in watching a particular training video twice a day. The maximum brightness of the flashes on the cornea during phototherapy was 10–12 lux, the fractal dimension of the optical signal was $D = 1.4$.

Results. A two-week course of low-intensity stimulation with fractal optical signals reliably improved the MD reflected the common defect in the visual field, in all patients with SG and POAG. The expositions to videos with a relaxation program did not have a statistically significant effect on MD and PSD indices. The pronounced effect of fractal stimulation revealed in eyes with POAG III (a reduction of MD on average by 4.39 dB) suggests that even in advanced stages of glaucoma in the general population of retinal ganglion cells there is a significant percentage of cells that are still at the plastic stage of reversible functional changes and can respond positively to therapy. The results substantiate the feasibility of application neuroprotective therapy to patients with any stage of glaucoma, including the advanced stage. **Conclusion.** In this study, we first used the technology of fractal optical stimulation for the treatment of glaucoma. The first evidence of the neuroprotective effect of fractal phototherapy for POAG at different stages has been obtained. Fractal stimulation can be considered as a new non-pharmacological (physiotherapeutic) approach to neuroprotective therapy, whose potential and mechanisms need to be studied in future studies.

Keywords: neuroprotection, fractal optical stimulation, open-angle glaucoma, suspected glaucoma, perimetry indices

For citation: Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., Karankevich A.I., Tsapenko I.V., Taranov A.A., Antonyan V.B. Fractal Phototherapy in Neuroprotection of Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(3):317–328. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома развивается как дегенеративная оптическая нейропатия, которая характеризуется потерей ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и дефектами в поле зрения (ПЗ). У некоторых пациентов с глаукомой гибель ГК сетчатки продолжается и при компенсации ВГД. Защита и регенерация ГК сетчатки и их аксонов являются важным аспектом восстановления потерянных зрительных функций у больных глаукомой [1–3]. При вовлечении сетчатки в патологический процесс при разных заболеваниях ЦНС механизмы нейродегенерации сходны в сетчатке и мозге и включают ишемию, воспаление, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, отложение белков неправильного фолдинга [4].

Являясь многофакторным заболеванием [5], глаукома имеет много признаков нейродегенеративного расстройства, вовлекающего нарушение нейронных сетей не только в сетчатке, но и в мозге [6, 7]. Предполагают, что изменения в головном мозге при глаукоме являются следствием потери ГК сетчатки, то есть преобладает вторичная дегенерация, связанная с дегенерацией ГК [3]. ГК сетчатки, как и другие нейроны ЦНС, имеют ограниченную способность выживать или регенерировать аксоны

после повреждения. Поэтому различные стратегии, предотвращающие или замедляющие дегенерацию ГК, могут быть полезны для сохранения зрения при глаукоме [8]. Нейропротекцию при глаукоме определяют как любое лечение, которое, независимо от снижения ВГД, предотвращает гибель ГК [1]. В доклинических исследованиях подтверждена нейропротекторная активность таких агентов, как антагонисты глутамата, экстракт гинкго билоба, нейротрофические факторы, антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, бримонидин, антиглаукомные препараты с эффектом регуляции кровотока, ингибиторы синтазы оксида азота (цит. по [1]).

Результаты экспериментальных исследований у животных показывают, что ухудшение ретроградной поддержки ГК трофическими факторами может вносить значительный вклад в гибель ГК сетчатки, наблюдаемую при глаукомной оптической нейропатии [9, 10]. Нейроны и глиальные клетки в сетчатке млекопитающих обладают рецепторами для различных трофических факторов, и прямое применение этих факторов, как показывают исследования, может повысить выживаемость поврежденных ГК [11, 12].

Для обеспечения нормальных функций и жизнеспособности ГК сетчатки особое значение имеет ней-

М.В. Зуева, М.А. Ковалевская, О.В. Донкарева, А.И. Каранкевич, И.В. Цапенко, А.А. Таранов, В.Б. Антонян

ротрофический фактор мозга (BDNF) [13–15], который избирательно влияет на механизмы, ответственные за выживание аксонов зрительного нерва [16] через тирозинкиназные рецепторы-B (TrkB). Стимуляция глиального TrkB активирует BDNF и другие нейротрофические факторы, такие как глиальный нейротрофический фактор, факторы роста фибробластов, фактор роста нервов, цилиарный нейротрофический фактор, способствующие выживанию ГК [17]. Нарушение поддержки нейротрофинами ГК сетчатки считается фактором, провоцирующим развитие глаукомного повреждения [10]. Исследования на животных показали, что трансплантация стволовых клеток может останавливать нейродегенеративный процесс и что введение некоторых типов стволовых клеток может активировать одновременно множественные нейропротекторные пути через секрецию различных факторов [18]. Предполагается, что генная терапия с доставкой клеткам сетчатки плазмидной ДНК, кодирующей нейротрофические факторы, могла бы решить проблему дефицита нейротрофинов в ГК при глаукоме. Преимуществом такого подхода к нейропротекции является длительный эффект и целенаправленное воздействие. Однако в данной области еще предстоит решить проблемы, связанные с секрецией нежелательных агентов с неизвестной активностью, с выживанием трансплантата и опухолегенезом [19], и определить субпопуляции ГК — мишени для таргетной генной терапии [2].

Рассматривают три задачи (и три уровня) нейропротекции при глаукоме [20, 21]:

- защитить непораженные аксоны и ГК сетчатки;
- спасти минимально поврежденные аксоны и ГК;
- регенерировать ГК.

Самые ранние события в доклинической стадии глаукомной оптической нейропатии (ГОН) включают обрыв дендритов ГК и потерю синапсов во внутренней сетчатке, а также исчезновение аксонных терминалей в латеральном колечковом теле (ЛКТ) [7, 22]. Функциональная активность ГК (по паттерн ЭРГ) при начальной глаукоме изменяется намного ранее измеримых изменений толщины СНВС. Этот «критический период дисфункции», предшествующий гибели аксонов, называют еще пластической стадией, в течение которой изменения зрительных функций могут быть обращены [23].

Помимо применения средств медикаментозной терапии, в настоящее время используют различные другие методы нейропротекции и нейрореабилитации для восстановления структуры и функции нервной ткани при нейродегенеративной патологии и неврологических расстройствах, включая травматические повреждения мозга и инсульты.

В настоящее время накопилось большое количество свидетельств, что биоритмы функций здорового организма, включая биоэлектрическую активность головного мозга, имеют высококоррелированную фрактальную динамику, в то время как нейродегенеративные заболе-

вания и другая патология, а также старение способствуют потере дальних корреляций и появлению упорядоченного ритма флуктуаций [24, 25].

Нами впервые было предложено применять сложноструктурированные (фрактальные) оптические сигналы в технологиях стимуляционной терапии [26, 27], в том числе для лечения глаукомы, амблиопии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и другой неврологической патологии. Мы полагаем, что при нейродегенеративных заболеваниях фрактальная стимуляция сложноструктурированными оптическими сигналами может служить фактором, позитивно воздействующим на пластичность нервной ткани. Использование стимулирующих сигналов, в которых флуктуации интенсивности физиологически обоснованы и соответствуют динамике биоритмов здорового человека, включая ритмы активности здорового головного мозга, может повысить эффективность нейрореабилитации [27–29]. В 2014 году нами была создана первая версия светодиодного генератора фрактальных мельканий, вмонтированного в сферу ганцфельд стимулятора для электрофизиологических исследований. Программа прибора управляла флуктуациями интервалов между вспышками¹. В экспериментальных исследованиях на кроликах 2-недельный курс фрактальной стимуляции (1 сеанс в день, 5 минут) с помощью этого устройства (рис. 1) повышал амплитуду скотопической ЭРГ и ускорял трансмиссию сигнала между нейронами первого и второго порядка [30].

Основываясь на развиваемой нами теории [27], мы совершенствовали программу стимуляции и технологию фрактальной фототерапии². Метод в настоящее время реализуется в версиях очков виртуальной реальности, мобильных приложений, переносных и стационарных моделей светодиодных устройств, генерирующих фрактальные оптические сигналы заданных параметров. Флуктуации яркости сигнала в приборах математически моделированы на основе функций Вейерштрасса и имеют фрактальную динамику, параметры которой соответствуют активности здорового головного мозга.

Поскольку даже на поздних стадиях глаукомы в общей популяции ГК имеются нейроны, которые все еще находятся на пластической стадии обратимых функциональных изменений [23] и способны реагировать на нейропротекторную терапию, мы полагаем, что фрактальная оптическая стимуляция может быть полезна на разных стадиях ГОН. Нами выдвинута гипотеза, согласно которой фрактальная оптическая стимуляция может являться перспективным нефармакологическим подходом в нейропротекторной терапии глаукомы.

Целью данной работы было изучение влияния низкоинтенсивной фрактальной светостимуляции на чувствительность в поле зрения пациентов с подозрением

¹ Патент RU 2549150, 25.03.2015 «Генератор фрактальных мельканий для биомедицинских исследований». Зуева М.В., Спиридонов И.Н., Семенова Н.А., Резвых С.В.

² Патент на изобретение RU 2671199, 30.10.18 «Способ тренировки головного мозга». Зуева М.В., Зувев Т.А., Каранкевич А.И.

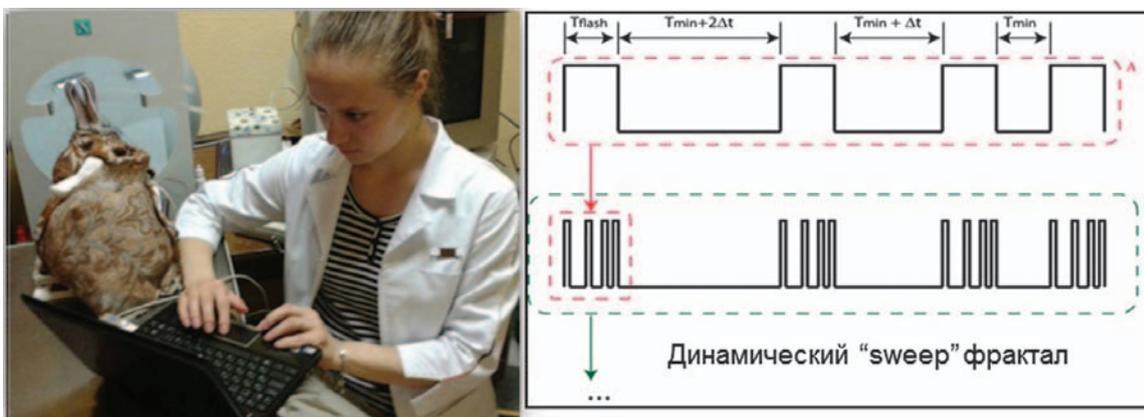


Рис. 1. Стимуляция кролика фрактальными мельканиями, генерируемыми матрицей светодиодов, вмонтированной в сферу стандартного ганцфельд стимулятора для электрофизиологических исследований (слева). Справа — форма оптического сигнала с изменяемым интервалом между вспышками по физическому принципу «начания частоты»

Fig. 1. Stimulation of a rabbit by fractal flickering generated by an array of LEDs mounted into the sphere of a standard ganzfeld stimulator for electrophysiological studies (left). On the right — the form of the optical signal with an interval between flashes fluctuating according to the physical principle of 'frequency sweep'

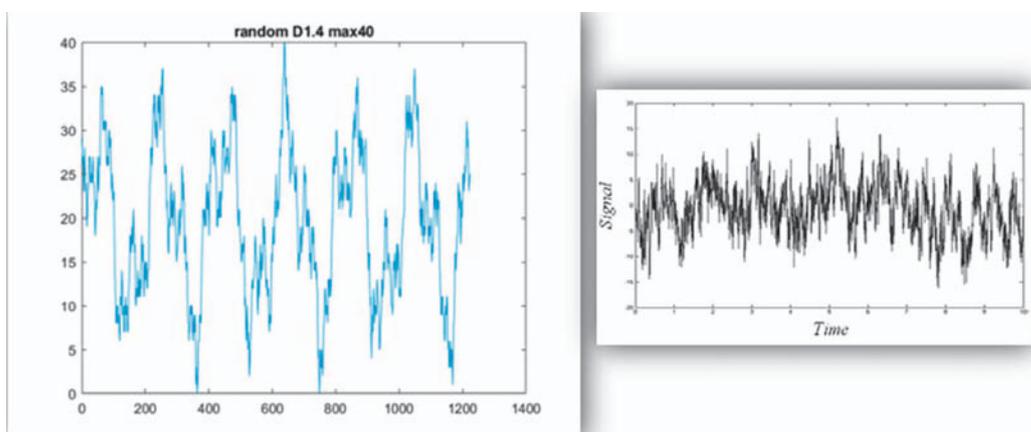


Рис. 2. Фрактальный оптический сигнал, моделированный на основе функций Вейерштрасса (слева), и внешний вид осцилляций ЭЭГ в спокойном состоянии с закрытыми глазами (справа)

Fig. 2. Fractal optical signal created based on Weierstrass functions (on the left) and the waveform of EEG oscillations in a rest state with eyes closed (on the right)

на глаукому (ПГ) и с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С разрешения локального этического комитета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко и с информированного согласия пациентов с ноября 2017 по октябрь 2018 года были проведены пилотные клинические исследования нейропротекторных возможностей прибора фрактальной фотостимуляции, генерирующего мелькания низкой интенсивности с заданной фрактальной размерностью.

В приборе фрактальной фотостимуляции светодиодные лампы и программатор вмонтированы в корпус очков виртуальной реальности. Стимулятор формировал сложные структурированные оптические сигналы (10–12 люкс на роговице) с заданной фрактальной размерно-

стью $D = 1,4$. Режим стимуляции задавался с помощью персонального компьютера. На рисунке 2 представлена форма сигнала, программируемого на основе функций Вейерштрасса.

Всего в исследовании приняли участие 147 человек, включая 98 пациентов основной группы фрактальной терапии 1 и 49 человек контрольной группы плацебо-терапии 2, по четыре подгруппы в каждой. Критериями исключения явилось наличие катаракты, артефакции, органических поражений сетчатки.

Комплекс обследований до и после лечения включал: визометрию, тонометрию по Маклакову и тонометром iCare, биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, обратную офтальмоскопию с высокодиоптрийной линзой 60 D, периметрию (периметр Ферстера) и стандартную автоматизированную периметрию (Humphrey — CarlZeissMeditec) по программе порогово-

го теста 24-2 с использованием алгоритма SITA-Standard. Порог исследован в 54 точках в пределах центральных 30° белым стимулом с диаметром III по Гольдману и длительностью предъявления 100 мс, при освещенности фона 31,5 асб. с определением периметрических индексов MD (Mean Deviation — среднее отклонение) и PSD (Pattern Standard Deviation — паттерн стандартного отклонения), 292 теста.

Группа 1 включала 39 человек с ПГ (46 глаз) и 59 пациентов (80 глаз) с диагнозом ПОУГ Ia (50 глаз), IIa (13 глаз) и IIIa (17 глаз) стадии. Возраст пациентов составлял от 40 до 72 лет (средний возраст $63,3 \pm 4,7$ года). Оценивали динамику периметрических индексов MD (среднее отклонение) и PSD (паттерн стандартного отклонения) до и после курса фототерапии. Курс светостимуляции состоял из 10 сеансов, проводимых в утреннее время (с 9 до 11 часов), ежедневно, кроме выходных. Длительность одного сеанса фрактальной фототерапии составляла 10 минут.

В группе 2 было обследовано 15 человек с ПГ (30 глаз) и 34 пациента (68 глаз) с диагнозом ПОУГ Ia (25 глаз), IIa (20 глаз) и IIIa (23 глаза) стадии, средний возраст $57,4 \pm 5,6$ года (от 42 до 68 лет). Пациенты контрольной группы получали терапию, включающую просмотр дважды в день на протяжении 10 суток лечебного видео с компьютерной программой <https://www.youtube.com/watch?v=8LFTTULcqD4> (автор — Анастасия Ян) для расслабления и снятия зрительного напряжения и усталости. В видеопросмотре наблюдателю предъявлялось смоделированное на компьютере изображение — геометрическое фрактальное множество с эффектом иллюзии движения (рис. 3) на фоне звучания музыкальной композиции ELAN (Healing music, Евгений Холин). Продолжительность каждого расслабляющего видео тренировки составляла 30 минут.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Результаты представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных данных между группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения количественных данных до и после операции использовали

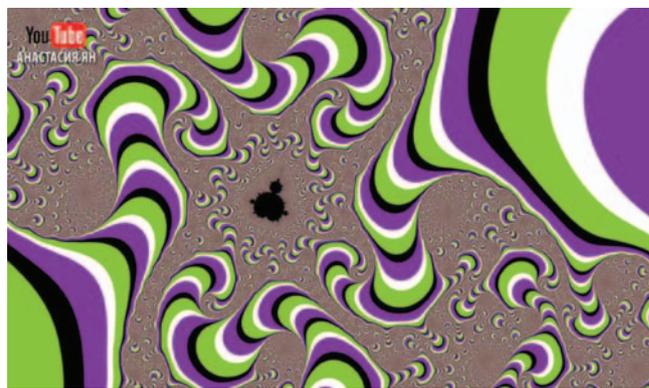


Рис. 3. Скриншот с экрана монитора с изображением геометрического фрактала в лечебной видеопрограмме Анастасии Ян

Fig. 3. Screenshot from the screen of the monitor with the image of a geometric fractal in the relaxing video program of Anastasia Yan

t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически достоверными признавали различия при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В таблице 1 представлены показатели чувствительности в поле зрения до и после курса фрактальной оптической стимуляции. Статистически значимые различия показателей до и после окончания двухнедельного курса лечения отмечены звездочкой.

В обследуемых группах больных выявлены нарушения чувствительности в ПЗ, глубина которых зависела от стадии глаукомы. После окончания курса терапии сложноструктурированными оптическими сигналами значения паттерна стандартного отклонения снижались у всех пациентов, однако различия были статистически незначимыми.

Значения MD в норме не превышают -2 дБ. В группе ПГ до фрактальной стимуляции значения MD составляли $-2,55 \pm 0,7$ дБ, и после курса фототерапии значение средней девиации снизилось в среднем на 1 дБ.

В группах с начальной и развитой ПОУГ показатели MD составили $-3,42 \pm 0,65$ и $-6,13 \pm 1,3$ дБ соответственно. После курса фрактальной фотостимуляции индекс MD уменьшился в среднем на 1,67 и 1,77 дБ для глаз со стадиями ПОУГ Ia и IIa соответственно. В глазах с ПОУГ IIIa стадии в среднем по группе MD составила

Таблица 1. Периметрические индексы MD и PSD (дБ) до и после двухнедельного курса фрактальной зрительной стимуляции

Table 1. Perimetric indices MD and PSD (DB) before and after a two-week course of fractal visual stimulation

Стадии / Stages	N	MD, dB (M ± SD)		PSD (M ± SD)	
		до / before	после / after	до / before	после / after
ПГ (SG)	46	$-2,55 \pm 0,7$	$-1,55 \pm 0,7^*$	$2,46 \pm 1,15$	$2,34 \pm 1,3$
ПОУГ Ia (POAG Ia)	13	$-3,42 \pm 0,65$	$-1,75 \pm 0,7^*$	$1,99 \pm 0,85$	$1,89 \pm 0,9$
ПОУГ IIa (POAG IIa)	50	$-6,13 \pm 1,3$	$-4,36 \pm 1,2^*$	$2,58 \pm 0,9$	$2,27 \pm 0,79$
ПОУГ IIIa (POAG IIIa)	17	$-14,37 \pm 1,05$	$-9,98 \pm 0,9^*$	$6,58 \pm 0,58$	$6,28 \pm 0,95$

Примечание. N — количество обследуемых глаз.
Note. N — the number of examined eyes.

Таблица 2. Периметрические индексы MD и PSD (дБ) до и после десятидневного курса плацебо-терапии: дважды в день видеопросмотр с релаксирующей тренировкой

Table 2 Perimetric indices MD and PSD (dB) before and after a ten-day course of placebo therapy: twice a day video viewing with a relaxing workout

Стадии/Stages	N	MD, dB (M ± SD)		PSD (M ± SD)	
		до / before	после / after	до / before	после / after
ПГ (SG)	30	-1,02 ± 0,35	-0,87 ± 0,4	1,88 ± 0,5	1,90 ± 0,3
ПОУГ Ia (POAG Ia)	25	-1,74 ± 0,4	-1,61 ± 0,5	1,84 ± 0,4	1,81 ± 0,2
ПОУГ IIa (POAG IIa)	20	-3,94 ± 0,6	-4,11 ± 0,3	1,89 ± 0,09	1,85 ± 0,4
ПОУГ IIIa (POAG IIIa)	23	-15,09 ± 1,2	-14,07 ± 0,2	6,50 ± 0,15	6,49 ± 0,17

Примечание. N — количество обследуемых глаз.
Note. N — the number of examined eyes.

-14,37 ± 1,05 дБ до лечения и -9,98 ± 0,9 дБ — после фрактальной фототерапии. Таким образом, наибольший эффект был обнаружен в глазах с ПОУГ IIIa, при которой средний дефект в ПЗ уменьшился на 4,39 дБ.

Таблица 2 иллюстрирует результаты исследования в контрольной группе терапии, включавшей видеопросмотры изображений, напоминающих фрактальные множества с иллюзией движения. После курса плацебо-терапии в большинстве случаев наблюдалась тенденция к улучшению показателей периметрии, но изменение индексов MD было статистически незначимым. Для группы ПОУГ IIa отмечено небольшое (не достоверное) ухудшение светочувствительности в поле зрения, в среднем на 0,16 дБ. Для группы с далеко зашедшей глаукомой

периметрический индекс MD снизился наиболее существенно: с -15,09 ± 1,2 до -14,07 ± 0,2 дБ. Однако этот положительный эффект (улучшение MD на 1,02 дБ) также не был статистически значимым ($p > 0,05$). Показатели паттерна стандартного отклонения PSD практически не изменились после курса видеопросмотров.

На рисунках 4–7 даны примеры изменения светочувствительности в поле зрения после фрактальной фототерапии для отдельных пациентов с ПГ и ПОУГ I–III стадий.

Таким образом, проведенное исследование показало, что фрактальная оптическая стимуляция, в отличие от плацебо-терапии, оказывает положительный эффект как у пациентов с подозрением на ПОУГ, так и в глазах

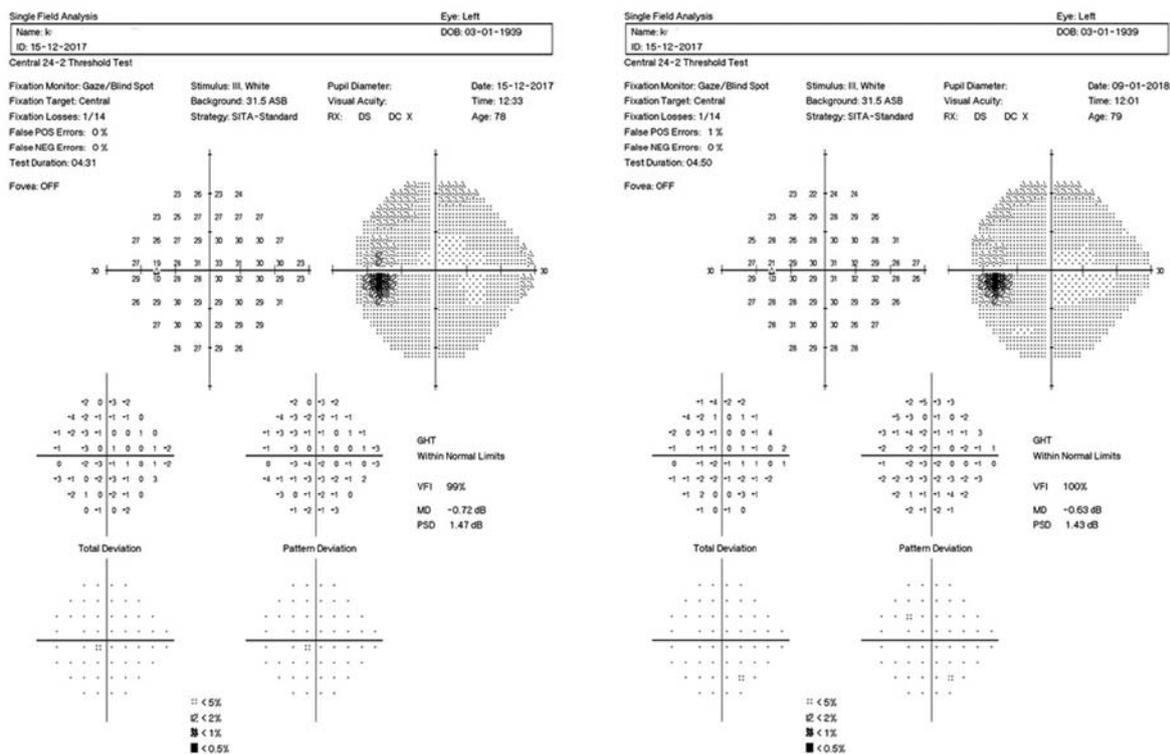


Рис. 4. Световая чувствительность в поле зрения до (слева) и после (справа) фрактальной оптической стимуляции: левый глаз, подозрение на глаукому

Fig. 4. Light sensitivity in the visual field before (left) and after (right) the fractal optical stimulation: left eye, suspected glaucoma

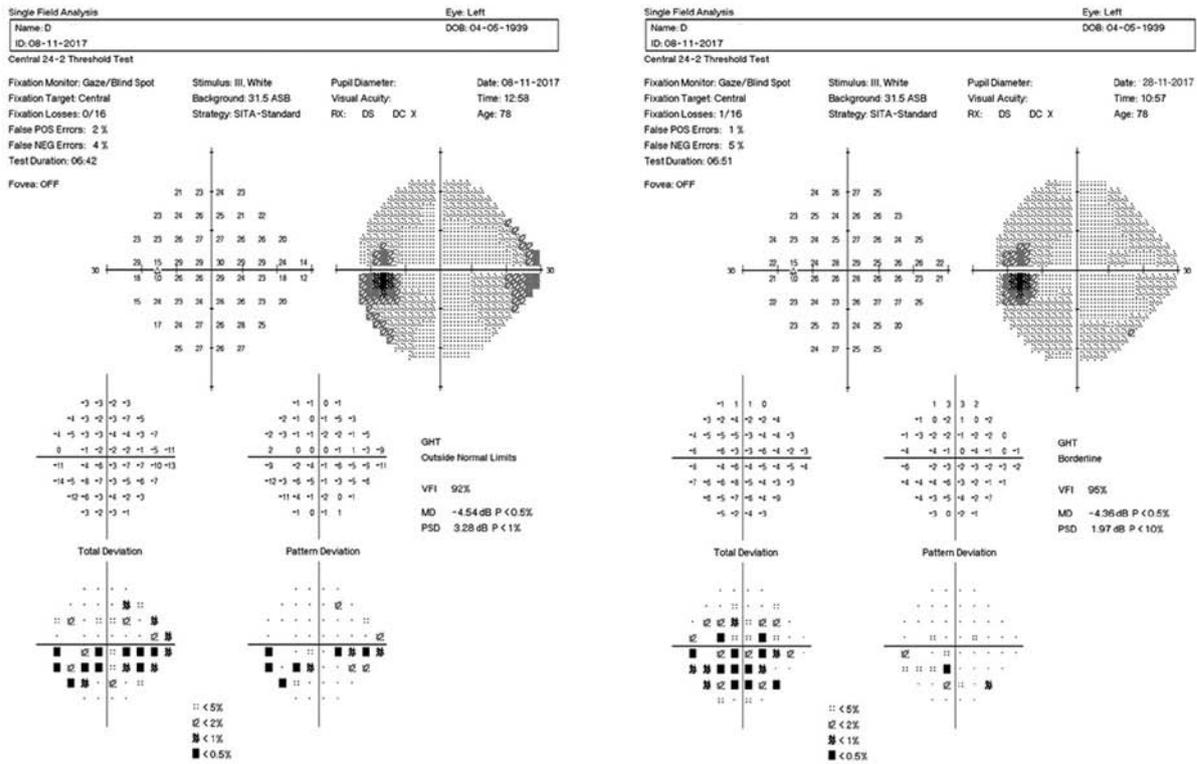


Рис. 5. Световая чувствительность в поле зрения до (слева) и после (справа) фрактальной оптической стимуляции: левый глаз, ПОУГ Ia
Fig. 5. Light sensitivity in the visual field before (left) and after (right) the fractal optical stimulation: left eye, POUG Ia

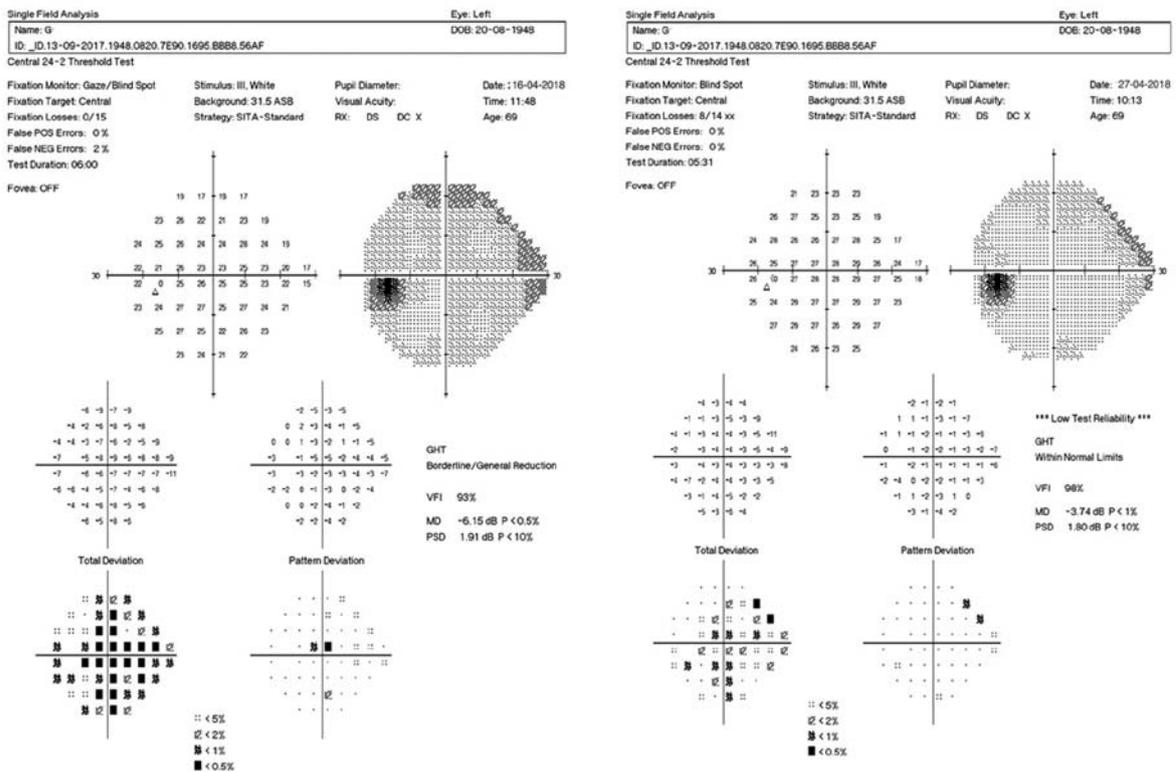


Рис. 6. Световая чувствительность в поле зрения до (слева) и после (справа) фрактальной оптической стимуляции: левый глаз, ПОУГ IIa
Fig. 6. Light sensitivity in the visual field before (left) and after (right) the fractal optical stimulation: left eye, POUG IIa

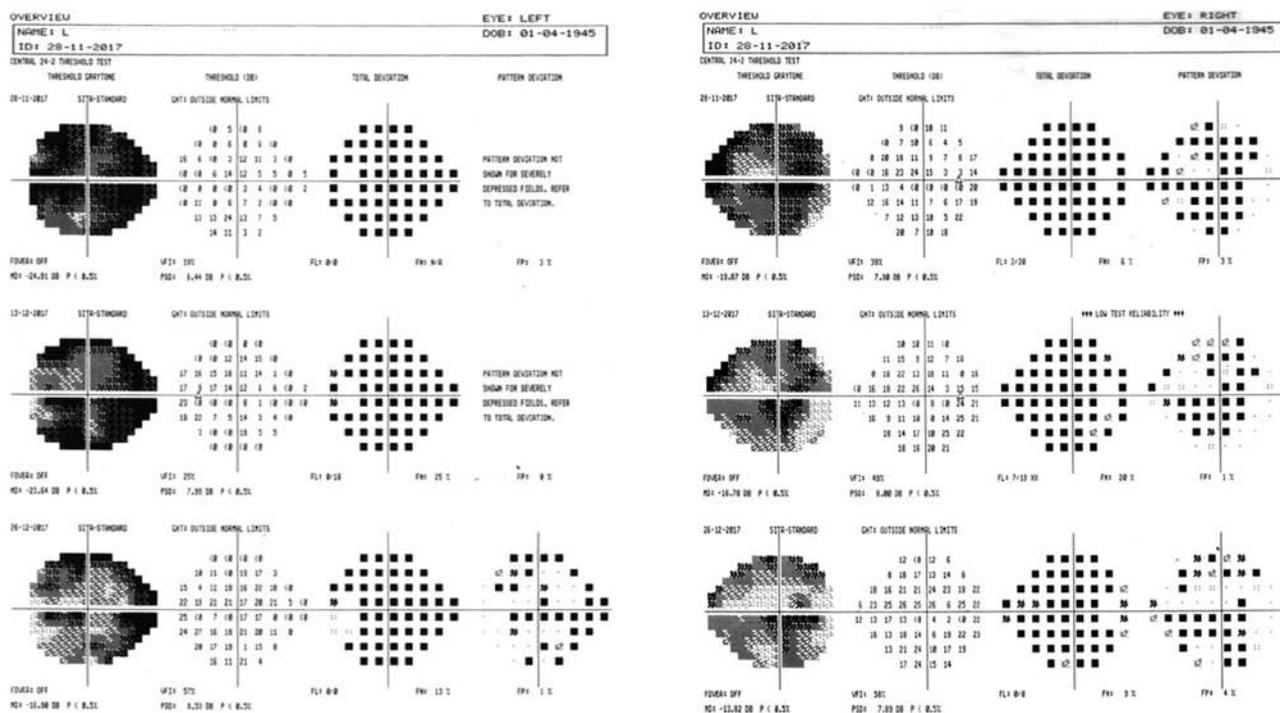


Рис. 7. Световая чувствительность в поле зрения левого (слева) и правого (справа) глаза пациента с ПОУГ IIIa. Сверху вниз: до (сверху), через пять сеансов (в середине) и через десять сеансов (снизу) фрактальной фототерапии

Fig. 7. Light sensitivity in the visual field of the left (left) and the right (right) eyes of the patient with POAG IIIa. From top to bottom: before (top) after five sessions (in the middle) and after ten sessions (bottom) of the fractal phototherapy

с начальной, развитой и далеко зашедшей глаукомой. У всех больных основной группы двухнедельная низкоинтенсивная фрактальная фототерапия статистически значительно улучшила показатели MD, отражающие средний дефект в ПЗ при наибольшем эффекте для ПОУГ IIIa, при которой средний дефект ПЗ уменьшился на 4,39 дБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недавние достижения в области исследования нейропластичности явились причиной резкого повышения интереса к внутренним реституционным стратегиям в нейрореабилитации, применяемым в комплексе мероприятий при неврологических расстройствах разной этиологии. Среди нефармакологических подходов наибольший интерес вызывают два направления, использующие методы когнитивных и моторных тренировок и различные виды стимуляционной терапии [29, 31–33].

Особое внимание отводится методам, основанным на понятии пластичности мозга, которые рассматриваются в рамках парадигмы т. н. «обогащения окружающей среды». Обогащение среды (Environmental Enrichment) — термин, введенный первоначально для обозначения условий содержания лабораторных животных и затем — среды обитания человека, обогащенной мультимодальным сенсорным, моторным и когнитивным опытом [31, 32]. Обогащение среды способствует позитивным структурным перестройкам в головном

мозге, вызывает морфологические изменения в зубчатой извилине, поясной извилине, в мозолистом теле, увеличение освобождения нейротрофических факторов, усиление экспрессии генов и накопление нейрональных отростков в коре полушарий головного мозга.

Однако метаанализ этих методов показывает, что терапевтический эффект является слабым [34] или казуальным [35]. Физиологическим ограничением нейрокогнитивных технологий, использующих свойство пластичности головного мозга, является тот факт, что потенциал нейропластичности не остается постоянным на протяжении жизни человека, а прогрессивно снижается при старении [36] и в условиях стресса. Еще более значительно он изменяется при неврологических и психиатрических расстройствах [37, 38]. Это обстоятельство объективно снижает эффективность этих подходов [29, 33]. Снижение способности нейронных сетей адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды и восстанавливать структуру и динамику активности мозга и его сенсорных систем (включая зрительную систему) делает проблематичным ожидание клинически значимого эффекта при использовании различных технологий нейрореабилитации. Другими факторами, способствующими так называемому «отрицательному обучению» (negative learning по гипотезе J.C. Tomaszyszuk [38]) при повреждении нервной ткани (сетчатки или мозга), являются растущий шум

в обработке сенсорной информации и снижение контроля от нейромодуляторных систем. Логично поэтому, что для повышения эффективности известных и новых методов нейрореабилитации, необходимо сначала реактивировать потенциал нейропластичности, обеспечивая тем самым готовность мозга к реставрации и формированию новых нейронных сетей.

С другой стороны, для нейрореабилитации в настоящее время используют также различные виды стимуляционной терапии, включая транскраниальную магнитную и электростимуляцию, терапию шумом и терапию ритмическими звуковыми и световыми сигналами [39, 40]. Эффекты ритмической сенсорной стимуляции основаны на феномене синхронизации (или «увлечения») волн корковой активности: Brainwave Entrainment (BWE). Головной мозг высокочувствителен к ритмам внешней среды и синхронизирует ритмы своей активности с темпом повторяющихся оптических или звуковых сигналов, изменяя мощность доминирующих ритмов в ЭЭГ [41, 42]. Однако периодические ритмы могут лишь локально улучшить корковую активность в специфических диапазонах ЭЭГ, но не способны восстановить сложную фрактальную динамику, характерную для активности здорового головного мозга. Согласно современным представлениям, вариабельность физиологических параметров в здоровом организме имеет фрактальную (детерминированно-хаотическую) структуру. Динамика биоритмов нарушается при старении и патологических расстройствах, приводя к превалированию детерминированного поведения системы (гармонические колебания) или полностью случайному (стохастическому) поведению систем [24, 27, 29, 31, 43].

В современных технологиях стимуляционной терапии применяются или периодические колебания параметров сигнала с четко выбранной частотой, или, наоборот, случайные (стохастические) режимы стимуляции, не соответствующие динамике здоровых функций. С другой стороны, старение, болезни, воздействие стрессовых факторов приводят к потере дальних корреляций. Вместо фрактальных флуктуаций появляются стохастическая динамика, приближенная к белому шуму, или флуктуации с высоко упорядоченной динамикой (детерминированный процесс) [24, 44–46]. Поэтому технологии сенсорной стимуляции, в которой колебания параметров воздействия имеют детерминированное или полностью случайное поведение, характерное для патологии, но не нормы, не смогут обеспечить фрактальные флуктуации биоритмов, свойственные здоровому организму, и повышают риск негативных эффектов.

Нами теоретически обосновано [27], что применение фрактальных режимов в сенсорной стимуляции, с одной стороны, может позволить улучшить эффект стимуляционной терапии и, с другой стороны, повысить эффективность других терапевтических стратегий, направленных на восстановление нейронной структуры и активности ЦНС, через активацию нейропластичности. Положи-

тельные эффекты сложноструктурированных оптических сигналов могут опосредоваться феноменом фрактальной синхронизации мозговых волн и повышением потенциала нейральной пластичности.

Недавно были описаны нарушения синхронизации корковой активности при оптической нейропатии (ОН) Лебера, окклюзии центральной вены сетчатки, атрофии зрительного нерва, передней ишемической ОН и глаукоме [47]. Авторы анализировали временные ряды синхронизации альфа-ритма низкочастотного (7–9 Гц) и высокочастотного диапазонов (11–13 Гц) и оценивали длину синхронных и несинхронизированных периодов, фрактальную размерность Хигучи (HFD) и интенсивность флуктуаций (DFA). Исследование показало, что для корковой активности пациентов с ОН разного генеза характерна менее сложная и более случайная динамика альфа-ритма, то есть происходит сдвиг от фрактальной к стохастической динамике. При этом более случайные паттерны синхронизации коррелировали с худшими показателями статической и кинетической периметрии. Нарушение временных паттернов синхронизации нейронной активности указывает на нарушение контактов в нейронных сетях зрительной системы.

Глаукома по многим признакам является нейродегенеративным заболеванием, вовлекающим поражение локальных и глобальных нейронных сетей во всей зрительной системе. В настоящее время описаны самые ранние события этого процесса [7], которые, в частности, связаны с упрощением фрактальной сложности нейронных сетей и функциональной активности сетчатки и высших зрительных центров. При начальной глаукоме имеет место снижение фрактальной сложности дендритного ветвления во внутреннем плексиформном слое сетчатки [48] с уменьшением числа бифуркаций по сравнению с нормальными ГК сетчатки [49]. Происходит упрощение ветвления отростков аксонов и потеря синаптических контактов на релейных нейронах ЛКТ, как магноцеллюлярной, так и парвоцеллюлярной системы. С другой стороны, в эксперименте у приматов нейропротекция с помощью мемантина улучшала фрактальную геометрию дендритного ветвления в ЛКТ [48].

Учитывая это, нами была предложена гипотеза, согласно которой фрактальная оптическая стимуляция может служить перспективным нефармакологическим подходом в нейропротекторной терапии глаукомы. При этом мы прогнозировали эффективность применения фрактальной оптической стимуляции на разных стадиях ГОН, учитывая, что на любой стадии в общей популяции ГК имеются нейроны, находящиеся на функциональной (обратимой) стадии пластических изменений. Результаты проведенных исследований подтвердили справедливость нашей гипотезы и показали, что стимуляция сложноструктурированными оптическими сигналами, фрактальная сложность которых близка к естественной динамике здорового мозга, обладает

потенциалом немедикаментозной нейропротекторной терапии.

В группе плацебо-терапии пациенты использовали находящуюся в открытом доступе компьютерную программу для релаксации, включающую экспозицию изображения геометрического фрактала с иллюзией движения. Сложность этого моделированного компьютером изображения, учитывая фигуру множества Мандельброта в центре композиции, очень велика. Например, Mitsuhiro Shishikura показал, что размерность Хаусдорфа для границы множества Мандельброта и множества Жюли равна 2 (arXiv:math/9201282 [math.DS]). Это далеко от типичных фрактальных размерностей природных объектов, геометрии ЦНС и зрительной системы человека. Известно, например, что фрактальная размерность нейронных или сосудистых сетей мозга и сетчатки составляет в норме около $D = 1,2-1,6$ [28]. Тем более неподвижный паттерн не может отражать структуру временных изменений, характерных для нейронной активности здорового головного мозга. По-видимому, отсутствие положительного влияния плацебо-терапии на светочувствительность у больных глаукомой в нашем исследовании объясняется в значительной степени именно этим обстоятельством.

Учитывая данные литературы, механизмы обнаруженного нами нейропротекторного эффекта фрактальной оптической стимуляции, наиболее вероятно, связаны с активацией нейронной и дендритной пластичности. Ответы на фототерапию могут включать в себя усиление и формирование новых синаптических связей по принципу пластичности Хебба, рост новых нейронных отростков, приводящих к увеличению сложности ветвления дендритов во внутренней сетчатке и ЛКТ. Так же как и другие методы «обогащения среды» и стимуляционной терапии, фрактальная стимуляция может оказывать эффекты на клеточном и молекулярном уровне, активируя нейротрофические факторы и усиливая экспрессию генов, контролирующих синтез белков и нейронный сигналинг, что требует дальнейшего изучения.

Мы предполагаем, что в период повышения у пользователей фрактальной фототерапии потенциала нейропластичности можно ожидать возрастания терапевтического эффекта любых других методов нейрореабилитации, включая медикаментозные. Для дальнейшего подтверждения клинической значимости и стабильности эффектов фрактальной стимуляции необходимы исследования с применением объективных тестов функциональной диагностики, которые могут

включать регистрацию электроретинограммы, зрительных вызванных корковых потенциалов и электроэнцефалограммы, а также методы нейровизуализации сетчатки и мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы впервые использовали технологию фрактальной оптической стимуляции для терапии глаукомы. Получены первые свидетельства нейропротекторного эффекта фрактальной фототерапии при ПОУГ разных стадий. Двухнедельный курс низкоинтенсивной фототерапии при фрактальной размерности сигналов 1,4 улучшал показатели MD, отражающие средний дефект в поле зрения.

Выраженный эффект фрактальной стимуляции для глаз с ПОУГ Ша говорит о том, что даже на далеко зашедшей стадии глаукомы в общей популяции ГК имеется значительный процент клеток, которые еще находятся на пластической стадии обратимых функциональных изменений. Важно, что при развитой глаукоме снижение зрительных функций связано не только с гибелью ГК, но и с дисфункцией выживших клеток, находящихся на стадии обратимых пластических изменений и способных позитивно реагировать на адекватную терапию. Результаты обосновывают целесообразность проведения нейропротекторной терапии у больных с любой стадией глаукомы, включая далеко зашедшую стадию. Клиническая значимость результатов этого исследования состоит в том, что фрактальная стимуляция может рассматриваться как новый нефармакологический (физиотерапевтический) подход к нейропротекторной терапии, и ее потенциал целесообразно детально изучать.

Разработанный метод терапии глаукомы может быть использован не только для лечения больных с различными стадиями ПОУГ, но также как средство профилактики в группе риска или при подозрении на глаукому. В отличие от средств медикаментозной терапии, физиотерапевтический метод фрактальной фотостимуляции не имеет этических ограничений для его использования у лиц с неподтвержденным диагнозом глаукомы, а его применение способно снизить распространенность этого социально значимого заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста, редактирование;
Ковалевская М.А. — написание текста, научное редактирование;
Донкарева О.В. — сбор материала, подготовка иллюстраций;
Каранкевич А.И. — дизайн, метрология, техническое редактирование;
Цапенко И.В. — сбор материала, оформление библиографии;
Таранов А.А. — техническое обеспечение, метрология;
Антонян В.В. — статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Doozandeh A., Yazdani Sh. Glaucoma Neuroprotection. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2016;11(2):209–20. <http://www.govour.com/text.asp?2016/11/2/209/183923>
- Foldvari M., Chen D.W. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regen. Res.* 2016 June; 11(6):875–7. DOI: 10.4103/1673-5374.184448
- Lawlor M., Danesh-Meyer H., Levin L.A., Davagnanam I., De Vita E., Plant G.T. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv. Ophthalmol.* 2018;63:296–306. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.09.010
- Cordeiro M.F. Eyeing the brain. *Acta Neuropathologica.* 2016;132(6):765–6. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1628-z#citeas>
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина; 1995: 256. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995: 256. (In Russ.)].
- Gupta N., Yücel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007;18(2):110–4. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
- Calkins D.J., Horner P.J. The Cell and Molecular Biology of Glaucoma: Axonopathy and the Brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(5):2482–4. DOI: 10.1167/iov.12-9483i
- Lebrun-Julien F., Di Polo A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85(6):417–24. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31817841f7
- Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A., Zack D.J. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:764–74.
- Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J., Pease M.E., Kerrigan-Baumrind L.A., Kerrigan D.F., Mitchell R.S. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:3460–6.
- Reh T.A., McCabe K., Kelley M.W., Birmingham-McDonogh O., editors. Growth factors in the treatment of degenerative retinal disorders. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester; 1996.
- Aguayo A.J., Clarke D.B., Jelsma T.N., Kitterlova P., Friedman H.C., Bray G.M. Effects of neurotrophins on the survival and regrowth of injured retinal neurons. *Ciba Found. Symp.* 1996;196:135–44.
- Johnson J.E., Barde Y.A., Schwab M., Thoenen H. Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J. Neurosci.* 1986;6:3031–8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.06-10-03031.1986
- Bonnet D., Garcia M., Vecino E., Lorentz J.G., Sahel J., Hicks D. Brain-derived neurotrophic factor signalling in adult pig retinal ganglion cell neurite regeneration in vitro. *Brain Res.* 2004;1007:142–51. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.02.023
- Arango-González B., Cellerino A., Kohler K. Exogenous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reverts phenotypic changes in the retinas of transgenic mice lacking the BDNF gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:1416–22. DOI: 10.1167/iov.08-2244
- Weibel D., Kreutzberg G.W., Schwab M.E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents lesion-induced axonal die-back in young rat optic nerve. *Brain Res.* 1995;679:249–54.
- Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada Ch., Harada T. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(9):1584. DOI: 10.3390/ijms17091584
- Plant G.W., Harvey A.R., Leaver S.G., Lee S.V. Olfactory ensheathing glia: Repairing injury to the mammalian visual system. *Exp. Neurol.* 2011;229:99–108. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.09.010
- Greco S.J., Rameshwar P. Microenvironmental considerations in the application of human mesenchymal stem cells in regenerative therapies. *Biologics.* 2008;2:699–705.
- Parisi V., Coppola G., Centofanti M., Oddone F., Angrisani A.M., Ziccardi L., Ricci B., Quqranta L., Manni G. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog. Brain Res.* 2008;173:541–54. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01137-0
- Iulia C., Ruxandra T., Costin L.-B., Liliana-Mary V. Citicoline — a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom. J. Ophthalmol.* 2017;61(3):152–8.
- Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал Глаукома.* 2016;15(1):70–85. [Zueva M.V. Dynamics of death of retinal ganglion cells in glaucoma and its functional markers. *National Journal glaucoma = Natsional'nyj zhurnal glaukoma.* 2016;15(1):70–85 (In Russ.)].
- Porciatti V., Ventura L.M. Retinal Ganglion Cell Functional Plasticity and Optic Neuropathy: A Comprehensive Model. *J. Neuroophthalmol.* 2012;32(4):354–8. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
- Goldberger A.L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect. Biol. Med.* 1997;40:543–61.
- Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K., Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2002; 99(suppl 1):2466–72. DOI: 10.1073/pnas.012579499
- 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 Appl. Sci. J.* 2013;(4)27:462–8. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657
- Zueva M.V. 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
- Зуева М.В. Нелинейные фракталы: приложение в физиологии и офтальмологии. *Офтальмология.* 2014;11(1):5–12. [Zueva M.V. Nonlinear fractals: applications in physiology and ophthalmology. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2014;11(1):5–12 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2014-1-4-11
- Зуева М.В. Перспективность применения нелинейной стимуляционной терапии в лечении травматических повреждений головного мозга и поддержании когнитивных функций у пожилых лиц. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;(2):36–43. [Zueva M.V. Prospects for the use of nonlinear stimulation therapy in the treatment of traumatic brain damage and maintaining cognitive functions in the elderly. Review of psychiatry and medical psychology named Bekhterev = *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva.* 2018;(2):36–43 (In Russ.)]. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-2-36-43
- Zueva M., Spiridonov I., Semenova N., Tsapenko I., Maglakelidze N., Stadelman J. The LED fractal stimulator and first evidence of its application in electroretinography. *Doc. Ophthalmologica.* 2017;135(Suppl.1):35–6.
- Baroncelli L., Braschi C., Spolidoro M., Begenisic T., Sale A., Maffei L. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ.* 2010;17(7):1092–103. DOI: 10.1038/cdd.2009.193
- Alwis D.S., Rajan R. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Front. Syst. Neurosci.* 2014;8:156. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00156
- Зуева М.В. Технологией нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2018;44(3):62–73. [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 (translated into Engl.)]. DOI: 10.7868/S0131164618030074
- Dockx K., Van den Bergh V., Bekkers E.M.J., Ginis P., Rochester L., Hausdorff J.M., Mirelman A., Nieuwboer A. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 10. Art. No.: CD010760. DOI: 10.1002/14651858.CD010760
- Green C.S., Bavelier D. Action-Video-Game Experience Alters the Spatial Resolution of Vision. *Psychol. Sci.* 2007;18(1):88–94. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2007.01853.x
- Gilbert CD, Li W. Adult Visual Cortical Plasticity. *Neuron.* 2012;75(2):250–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.030
- Pascual-Leone A., Freitas C., Oberman L., Horvath J.C., Halko M., Eldaief M., Bashir S., Vernet M., Shafi M., Westover B., Yababzadeh-Hagh A.M., Rotenberg A. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr.* 2011; 24:302–15. DOI: 10.1007/s10548-011-0196-8
- Tomaszczyk J.C., Weibel N.L., Frasca D., Colella B., Turner G.R., Christensen B.K., Green R.E. Negative Neuroplasticity in Chronic Traumatic Brain Injury and Implications for Neurorehabilitation. *Neuropsychol. Rev.* 2014;24(4):409–27. DOI: 10.1007/s11065-014-9273-6
- Serruyaa M.D., Kahana M.J. Techniques and devices to restore cognition. *Behav. Brain Res.* 2008;192(2):149–65. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.04.007
- Krawinkel L.A., Engel A.K., Hummel F.C. Modulating pathological oscillations by rhythmic non-invasive brain stimulation — a therapeutic concept? *Front. Syst. Neurosci.* 2015;9: art. ID 33. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00033
- Barlow J.S. Rhythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic alpha activity of the brain in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1960;12:317–26. DOI: 10.1016/0013-4694(60)90005-5
- Huang T.L., Charyton C. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. *Alt. Ther. Health Med.* 2008;14(5):38–50.
- Manor B., Lipsitz L.A. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013;45:287–93. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.020
- Dauwels J., Srinivasan K., Ramasubba R., Toshimitsu M., Valatte F.-B., Latchoumaneab, Jeong J., Cichochi A. Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer's EEG: Two Sides of the Same Coin? *Int. J. Alzh. Dis.* Vol. 2011. Article ID 539621. 10 p. DOI: 10.4061/2011/539621
- Li Y., Tong Sh., Liu D., Gai Y., Wang X., Wang J., Qui Y., Zhu Y. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin. Neurophysiol.* 2008;119:1232–41. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.01.104
- Liu X., Zhang C., Ji Z., Ma Y., Shang X., Zhang Q., Zheng W., Li X., Gao J., Wang R., Wang J., Yu H. Multiple characteristics analysis of Alzheimer's electroencephalogram by power spectral density and Lempel–Ziv complexity. *Cogn. Neurodyn.* 2016;10(2):121–33. DOI: 10.1007/s11571-015-9367-8
- Bola M., Gall C., Sabel B.A. Disturbed temporal dynamics of brain synchronization in vision loss. *Cortex.* 2015;67:134–46. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.03.020
- Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011;51(2):243–50. DOI: 10.1016/j.visres.2010.08.003
- Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K. Differential dendritic shrinkage of α and β retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:3005–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ковалевская Мария Александровна
профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой офтальмологии
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Донкарева Ольга Валериевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана»
Каранкевич Александр Иванович
кандидат технических наук, доцент
ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1., Москва, 105005, Российская Федерация

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Цапенко Ирина Владимировна
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана»
Таранов Александр Александрович
программист
ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1., Москва, 105005, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Антонян Вероника Брониславовна
заочный аспирант кафедры глазных болезней
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Professor, Dr. Biol. Sci., the Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Kovalevskaya Marya A.
MD, professor, the Head of the Ophthalmology Department
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Donkareva Olga V.
PhD, docent, Department of Ophthalmology
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Bauman Moscow State Technical University
Karankevich Alexandr Ivanovich
Assoc. Prof., Cand. Tech. Sci.
Baumanskaya 2-ya str., 5/1, Moscow, 105005, Russia

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Tsapenko Irina V.
Cand. Biol. Sci., senior researcher of the Clinical Physiology of Vision Department named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Bauman Moscow State Technical University
Taranov Aleksandr A.
programmer
Baumanskaya 2-ya str., 5/1, Moscow, 105005, Russia

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Antonyan Veronika B.
post-graduate
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia