

УДК 617.7-002-002.16

Венгер Л.В., Коновалова Н.В., Иваницкая Е.В., Ковтун А.В., Журавок Ю.А.

ДИСТРОФИЯ ШТАРГАРДТА – АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Одесский Национальный медицинский университет. Одесса 65082, Валеховский переулок, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить результаты наблюдения различных клинических случаев болезни Штаргардта.

Материал и методы

Обследовано 9 больных (18 глаз) с болезнью Штаргардта общепринятыми методами и ОКТ.

Результаты

Для болезни Штаргардта характерно начало заболевания в более позднем возрасте с появлением желто-пятнистых очагов, к которым позднее присоединяются явления макулопатии. Характерными ОКТ-признаками являются выраженное

истончение сетчатки в области фовеа, фовеолы за счет отсутствия (визуализации структуры) наружного ядерного слоя, сегментов фоторецепторов с зоной эллипсоидов и наружной пограничной мембраны.

Заключение

Учитывая значительное истончение фоторецепторного слоя, для стабилизации зрительных функций целесообразно использование Ресвега Форте и Нутроф Форте 1 раз в сутки в течение 6 месяцев.

Ключевые слова: *Болезнь Штаргардта, центральная дегенерация сетчатки, ОКТ, Ресвега® Форте, Нутроф® Форте*

Wenger L.V., Konovalova N.V., Ivanitskaya E.V., Kovtun A.V., Zhuravok Y.A.

STARQARDT DİSTROFİYASI – KLİNİK HALLARIN TƏHLİLİ

XÜLASƏ

Məqsəd – Ştarqardt xəstəliyinin müxtəlif klinik hallarının müşahidəsinin nəticələrini qiymətləndirmək.

Material və metodlar

Ştarqardt xəstəliyi olan 9 xəstə (18 göz) ənənəvi üsullarla və OKT ilə müayinə edilmişdir.

Nəticə

Xəstəliyin başlanğıcı sarı ləkəli fokusların görünüşü ilə xarakterizə olunur, sonradan Ştarqardt xəstəliyinə xas olan makulopatiya halları birləşir. Xarakterik OKT əlamətləri xarici nüvə təbəqəsinin,

ellipsoid zonası olan foforeseptor seqmentlərinin və xarici məhdudlaşdırıcı membranın olmaması (strukturunun vizuallaşdırılması) ilə əlaqədar olan foveada, foveolada retinanın incəlməsidir.

Yekun

Foforeseptor təbəqəsinin əhəmiyyətli dərəcədə incəlməsini nəzərə alaraq, görmə funksiyalarını sabitləşdirmək üçün 6 ay ərzində gündə bir dəfə Resvega Forte və Nutrof Forte istifadə etmək məsləhətdir.

Açar sözlər: *Stargardt xəstəliyi, mərkəzi retinal degenerasiya, OKT, Resvega® Forte, Nutrof® Forte*

Wenger L.V., Konovalova N.V., Ivanitskaya E.V., Kovtun A.V., Zhuravok Y.A.

STARGARDT'S DYSTROPHY – ANALYSIS OF CLINICAL CASES

SUMMARY

Purpose - to evaluate the results of a comprehensive approach to the differential diagnosis of Stargardt's central abiotrophy of the retina

Materials and methods

9 patients (18 eyes) were examined for Stargardt's disease by generally accepted methods, OCT.

Results

The onset of the disease at a later age, with the appearance of yellow-spotted foci, which are later joined by the phenomena of maculopathy, are characteristic of Stargardt's disease. Characteristic

OCT signs are pronounced thinning of the retina in the fovea, foveola, due to the absence (visualization of the structure) of the outer nuclear layer, segments of photoreceptors with a zone of ellipsoids, and the outer boundary membrane.

Conclusion

Considering the significant thinning of the photoreceptor layer, to stabilize visual functions, it is advisable to use Resvega Forte and Nutrof Forte once a day for 6 months.

Key words: *Stargardt's disease, central retinal degeneration, OKT, Resvega® Forte, Nutrof® Forte*

Заболевания сетчатки, и, в частности, наследственная патология, привлекают внимание офтальмологов как одна из частых причин инвалидности по зрению. Макулярная дегенерация Штаргардта является наиболее распространенной наследственной дистрофией как у взрослых, так и детей с распространенностью 1 на 8000-10000. Характеризуется двусторонней прогрессирующей потерей центрального зрения и субретинальным отложением липофусцино подобных веществ [1-7]. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, связанный с мутациями в Гене ABCA4 [8-12].

Характерные жалобы на снижение центрального зрения, размытость изображения. По данным ОКТ характерны атрофия сетчатки на уровне пигментного эпителия [10,11]. Признаки на сканнах ОКТ при болезни Штаргардта включают оптически пустую щель в центральной ямке у пациентов с макулопатией по типу «бычьего глаза», гиперрефлексивную наружную ограничительную мембрану, грыжи ткани сетчатки из-за разрывов мембраны Бруха и хориоидальных каверн [12].

Известны два основных типа болезни Штаргардта: I тип ювенильная наследственная макулодистрофия наблюдается у детей 6-12 лет. Скопление в центре коричневого пигмента, окруженного участками гипердепигментации, клиническая картина напоминает «бычий глаз». ФАГ выявляет «оконченные» дефекты пигментного

эпителия сетчатки и «темные» участки сосудистой оболочки, не пропускающие флюоресцеин. Отсутствие флюоресцеина в макулярной области называют «молчаливой хореоидеей». Болезнь Штаргардта II типа. На глазном дне множественные и распространенные изменения в виде желтовато беловатых точек и полос, создающих вид желто-пятнистого глазного дна. Для картины ФАГ характерны: участки с гиперфлюоресценцией, которые становятся гипофлюоресцентными, за счет атрофии пигментного эпителия [13].

В настоящее время не существует эффективной терапии болезни Штаргардта. Для сохранения остроты зрения мы обратили внимание на препараты Ресвега Форте и Нутроф Форте. Компоненты формулы AREDS доказали свою эффективность в менеджменте возрастной дегенерации, доказано уменьшая риск прогрессирования дистрофических изменений.

Назначение антиоксидантов формулы AREDS и AREDS II (где не только цинк, витамин С, Е, но и лютеин 10 мг и зеаксантин 2 мг) – является аксиомой современной офтальмологии при возрастной макулодистрофии. Поэтому, учитывая отсутствие другого доказанного патогенетического лечения, мы и рекомендуем формулу AREDS II, усиленную ресвератролом, Омега-3 и витамином D для поддержания жизнедеятельности и функциональности фоторецепторного слоя, страдающего болезнью Штаргардта. Целесообразно

использовать каротиноиды лютеин и зеаксантин, входящие в состав Нутроф® Форте и Ресвега Форте и которые как раз и формируют макулярный пигмент [14]. Ресвератрол активирует путь репликации митохондриальной ДНК, ингибирует процессы апоптоза и ингибирует активность ингибитора (BI-1), что приводит к транскрипции и репликации митохондриальной ДНК [15, 16]. Использование ресвератрола эффективно предотвращало увеличение производства внутриклеточных активных форм кислорода, а также снижало экспрессию липофусцина и накопление карбонилированных белков [17]. Кроме Ресвега® Форте, в перерывах между курсами мы использовали Нутроф® Форте, содержащий витамины и микроэлементы с антиоксидантными свойствами, лютеин, зеаксантин, омега-3 незаменимые жирные кислоты, экстракт культурного *Vitis Vinifera*, содержащий 5% ресвератрола, и витамин D. Компоненты усиленной формулы Ресвега® Форте обладают дополнительным противовоспалительным, антиангиогенным и антифиброзным действием, в то время как компоненты Нутроф® Форте преимущественно повышают плотность макулярного пигмента и способствуют улучшению трофики и микроциркуляции в сетчатке.

Таким образом, назначение в комплексном лечении Ресвега® Форте 2 капсулы в сутки по 6 месяцев и Нутроф® Форте 1 капсула раз в сутки во время перерывов между курсами Ресвега является обоснованными.

Цель – оценить результаты наблюдения различных клинических случаев болезни Штаргардта.

Материалы и методы

Проведенное исследование является частью плановой научно-исследовательской тематики кафедры офтальмологии Одесского Национального медицинского университета. Морально-этический аспект исследований основан на положениях Хельсинской Декларации про моральное регулирование медицинских исследований, Конвенции Совета Европы о правах человека и био-медицины, соответствующих законов Украины, исследование является открытым и не интервенционным.

Наблюдения, обследования и лечение 9 больных (18 глаз) болезнью Штаргардта пациентов с болезнью Штаргардта проведено в БМЦ МОЗ ОН МедУ г. Одессы.

Критерии включения в исследование: наличие наследственной дистрофии сетчатки – болезни Штаргардта; критерии исключения: сахарный диабет, острые инфекционные, вирусные, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения кровообращения в магистральных сосудах глаза.

Диагноз «болезнь Штаргардта» устанавливали соответственно Международной классификации 10-го пересмотра (2019г.), основываясь на данных анатомической локализации первичного очага воспаления, патморфологии, активности воспаления [18].

Проводимое пациентам офтальмологическое обследование включало визометрию, рефрактометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ), фоторегистрацию при прозрачности преломляющих сред. Для проведения исследований использовался томограф Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Исследования проводились в обычном и EDI-ОСТ (улучшенная глубина изображения) режимах. При клинической верификации центральной абиотрофии сетчатки Штаргардта выявлен высокий процент ошибок при первоначальной постановке диагноза. Комплексный подход позволил создать критерии ранней дифференциальной диагностики болезни Штаргардта. Большинство семей имели единичные случаи заболевания в семье.

Пациенты получали патогенетически ориентированное лечение, включая: метаболическую, сосудорасширяющую, дедистрофическую терапию.

Результаты и их обсуждение

Дистрофия Штаргардта является заболеванием, которое чаще всего передается по наследству. Болезнь имеет разные степени тяжести и соответственно, разные проявления. Проведен анализ клинических случаев у 9 пациентов с болезнью Штаргардта. Заболевание у всех больных дебютировало понижением центральной остроты зрения. Средняя острота зрения с максимальной коррекцией составила $0,02 \pm 0,1$. Срок наблюдения за больными составил 10 лет. У всех пациентов наблюдались дефекты в поле зрения. Изменения периферического поля зрения отмечены у одного пациента. У всех пациентов отмечено нарушение (сужение) цветового восприятия на красный и зеленый цвета разной степени выраженности.

При проведении электрофизиологических исследований у пациентов с абитрофией Штаргардта обнаружены низкие частотные и амплитудные показатели фотопической ЭРГ при сохранных скотопических компонентах ЭРГ. Данные ОКТ подтвердили, что местом локализации аномальных включений является пигментный эпителий сетчатки. Локализация может быть парафовеолярна, а может распространяться на зону фовеа. В более развитых случаях атрофия наружных слоев сетчатки имеет более распространенный характер и у 3 больных (6 глаз) мы наблюдали географическую атрофию сетчатки.

Дополнительные методы обследования, такие как флуоресцентная ангиография и аутофлуоресценция глазного дна показывают характерную темную хориоидею, это наблюдается в 70% случаев в разной степени проявлений. В 6 случаях (12 глаз) болезнь Штаргардта сопровождается синдромом желто пятнистого глазного дна. Болезнь у этих больных начиналась в более позднем возрасте, начиналась с появления желто-пятнистых фокусов, к которым позже присоединяются явления макулопатии, характерные для болезни Штаргардта.

Возможности, которые практическая офтальмология получает при использовании технологии оптической когерентной томографии, делают

этот этап дифференциальной диагностики исключительно важным, практически решающим. Визуализация состояния сетчатки с морфометрическими изменениями настолько показательна, что диагноз этой патологии можно выставить прямо во время проведения самого исследования. Характерные особенности визуализации состояния сетчатки при болезни Штаргардта ставят ОКТ (СОКТ) на экспертный уровень.

Типичный случай заболевания Штаргардта: пациентка В., 35 лет. Болеет на протяжении последних восемнадцати лет. В начале заболевания на глазном дне не наблюдалось патологических изменений, за исключением исчезновения фовеолярного рефлекса и появления желтоватых крапчатых очагов (дефектов пигментного эпителия). Зрение снизилось постепенно на обоих глазах до 0,09 не корр. Постепенно количество фокусов увеличивалось. В макулярной зоне появились костры с пигментом и металлическим блеском. Картина глазного дна правого и левого глаза (рис.1.).

Флюоресцентная ангиография обоих глаз отображает атрофию пигментного эпителия, полиморфные фокусы в зоне заднего полюса и на средней периферии глазного дна (Рис. 2).

По данным ОКТ наблюдается утончение сетчатки в фовеа, фовеоле (Рис.3)

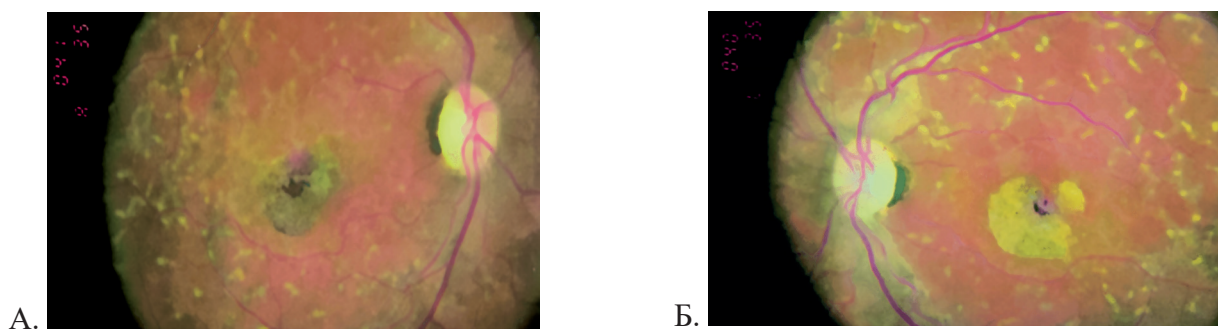


Рис. 1. Больная В. Картина глазного дна: А – правый глаз; Б – левый глаз

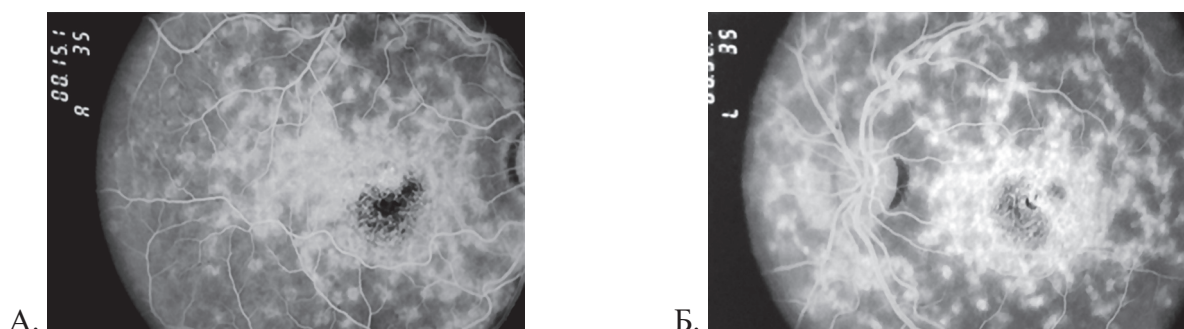


Рис. 2. Больная В. ФАГ: А – правый глаз; Б – левый глаз

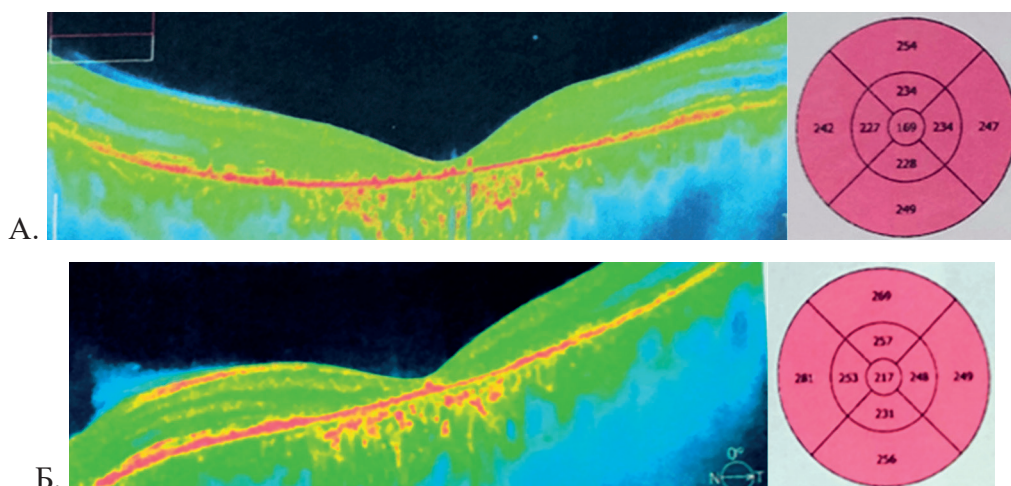


Рис. 3. Больная В. ОКТ: А – правый глаз; Б – левый глаз

В поле зрения правого глаза (240), наблюдается глубокая депрессия в центральной зоне MD = - 29,51 dB, PSD 5,86 dB, VFI 7%. На левом глазу: глубокая депрессия центрального поля зрения MD = - 25,62 dB, PSD 6,42 dB, VFI 17% (Рис.4).

Учитывая, что эффективного лечения болезни Штаргардта на сегодняшний день не существует, для сохранения зрительных функций с целью предотвратить дальнейшее истончение макулярного пигмента пациентка получала Ресвега® Форте 2 капсулы 1 раз в сутки 6 месяцев, после перерыва, составившего 3 летних месяца, продолжала прием ® Форте и Нутроф® Форте поочередно по 3 месяца на постоянной основе.

Типичную форму болезни Штаргардта мы наблюдали у больной К. 39 лет. Болеет в течение последних 20 лет. Зрение постепенно снижалось на обоих глазах до 0,07-0,08 не корр. В макулярной зоне появились костры с пигментом и металлическим блеском. Картина глазного дна правого и левого глаза (рис.5).

Флуоресцентная ангиография обоих глаз отражает атрофию пигментного эпителия, макулопатию по типу «бычьего глаза», кольцо с дефектом по типу «окна» с трансмиссией хориоидальной флуоресценции вокруг фовеолы (Рис. 6). По данным ОКТ диффузная гиперфлуоресценция заднего полюса глазного дна, формирование фокуса хориоретинальной атрофии в макулярной зоне (рис. 7).

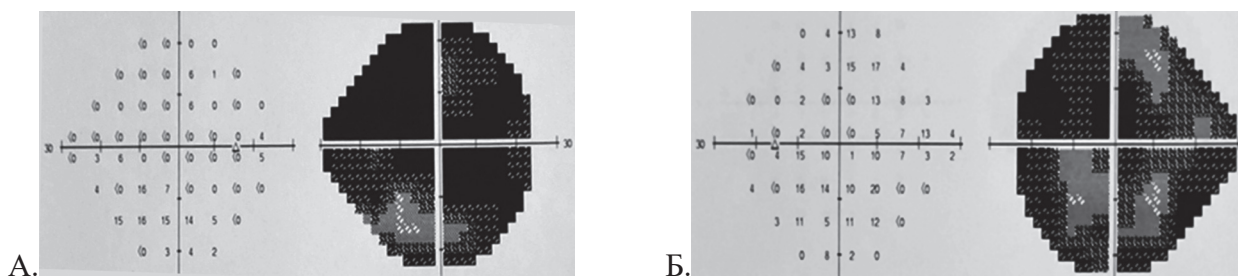


Рис. 4. Больная В. Humphrey: А – правый глаз; Б – левый глаз

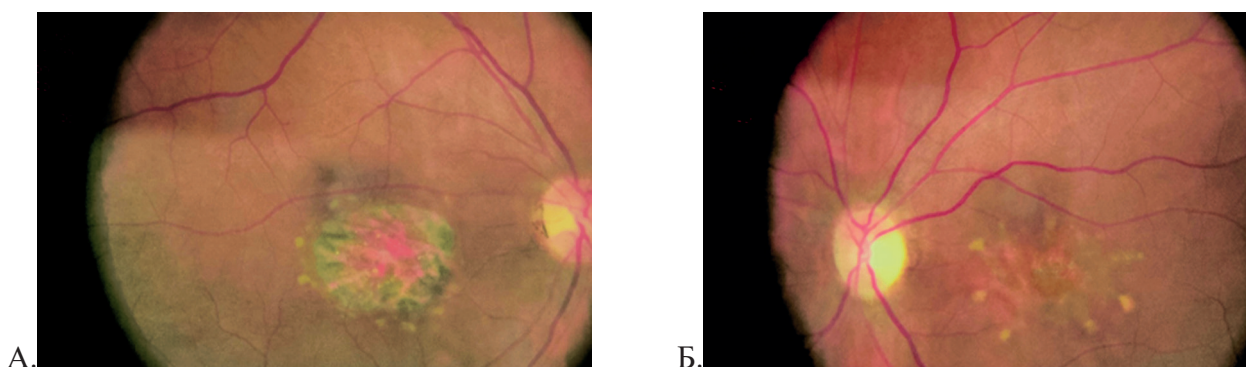


Рис. 5. Больная К. Картина глазного дна: А – правый глаз; Б – левый глаз

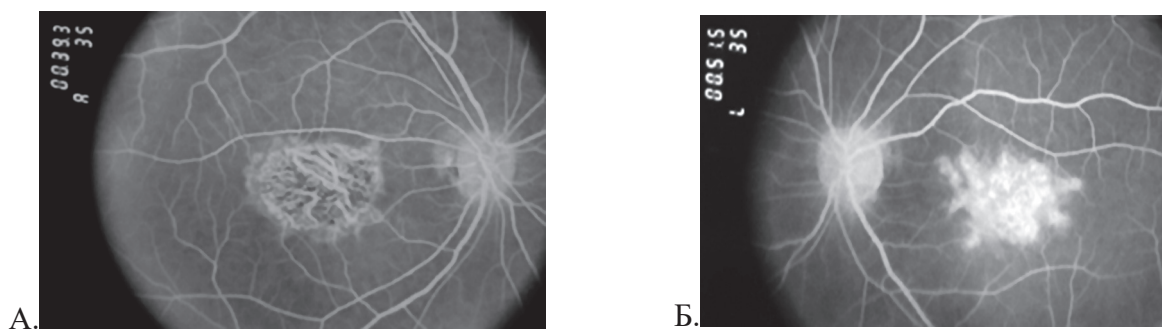


Рис. 6. Больная К. ФАГ: А – правый глаз; Б – левый глаз

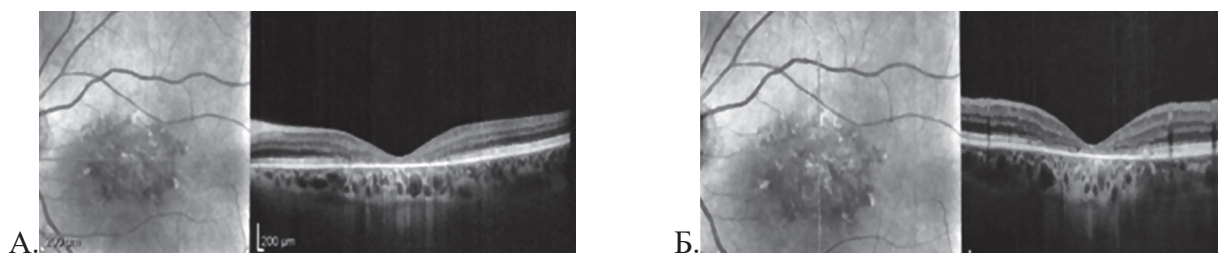


Рис. 7. Больная К. ОКТ А – правый глаз; Б – левый глаз

У всех больных наблюдается симптом хориоидального молчания или «темной хориоидеи». Дифференциальная диагностика проводится с колбочковой дистрофией, синдромом Барде-Бидля, болезнью Галлервордена-Шпатца, митохондриальными заболеваниями, при которых этого синдрома не имеет.

Гипоавто флуоресцентные дефекты могут быть вследствие:

- А) сниженной концентрации липофусцина в RDH5 - fundus albipunctatus,
- Б) атрофии пигментного эпителия сетчатки при хориодермии
- В) фиброзной ткани на поздней стадии желтопятнистой макулярной дистрофии BEST1 гиперавто флуоресцентные дефекты вследствие увеличения липофусцина, который появляется в виде точек при ABCA4-ретинопатии
- Г) друзы в EFEMP1 – аутосомно-доминантные друзы
- Д) дефекты окна при NMNAT1 – врожденном амаврозе Лебера.

Учитывая новые диагностические возможности офтальмологии, необходим новый фундаментальный подход к проведению дифференциальной диагностики. Характерными ОКТ-признаками являются выраженное утончение сетчатки в фовеа, фовеоли, что обусловлено отсутствием (визуализации структуры) внешнего ядерного слоя,

сегментов фоторецепторов с зоной эллипсоидов, наружной граничной мембраны. Средние и внутренние слои сетчатки не изменены.

Представлены данные больного В, 34 года, болеет с 12 лет. На рис. 8, 9 приведены параметры участка отсутствия всех вышеупомянутых структур правого и левого глаза (2411 и 2357 мкм соответственно) и участка, за пределами которого восстанавливаются все структуры внешних слоев сетчатки, в том числе и зоны эллипсоидов внутренних сегментов фоторецепторов. Как можно увидеть на приведенных сканах, поражение охватывает почти 2/3 участка макулы, то есть не только чисто колбочковый аппарат, но и палочковые рецепторы тоже. Состояние (уровень) зрительных функций, в первую очередь остроты зрения, корректирует с понижением толщины сетчатки в фовеоле и зависит от размеров зоны поражения фоторецепторного аппарата и внешнего ядерного слоя. Исследователи Национального института глаза Бетесда, Мерилэнд, США разработали и проверили метод, основанный на работе искусственного интеллекта, для оценки состояния пациентов с болезнью Штаргардта. Метод количественно определяет потерю светочувствительных клеток сетчатки глаза, которая происходит вследствие заболевания, и дает необходимую информацию для мониторинга таких пациентов. Исследователи сосредоточились на состоянии фоторецепторов в сегменте, известном как эл-

липсоидная зона – особой внутренней/наружной границы между частями фоторецепторов, которая уменьшается или теряется из-за заболевания. Исследователи также изучали внешний ядерный слой в области, непосредственно окружающий участок потери эллипсоидной зоны [19]. Полученные данные по флуоресцентной ангиографии совпадают с данными ОКТ, то есть происходит истончение пигментного эпителия и слоев сетчатки [20].

Анализируя состояния сетчатки зоны пациентов по данным ОКТ, обнаружили, что потеря эллипсоидной зоны (мера тяжелой дегенерации фоторецепторов) и утончение внешнего ядерного слоя за пределами этих областей (мера легкой дегенерации фоторецепторов) происходили по предполагаемой временной и пространственной закономерности. Эти данные совпадают с полученными нами клиническими результатами.

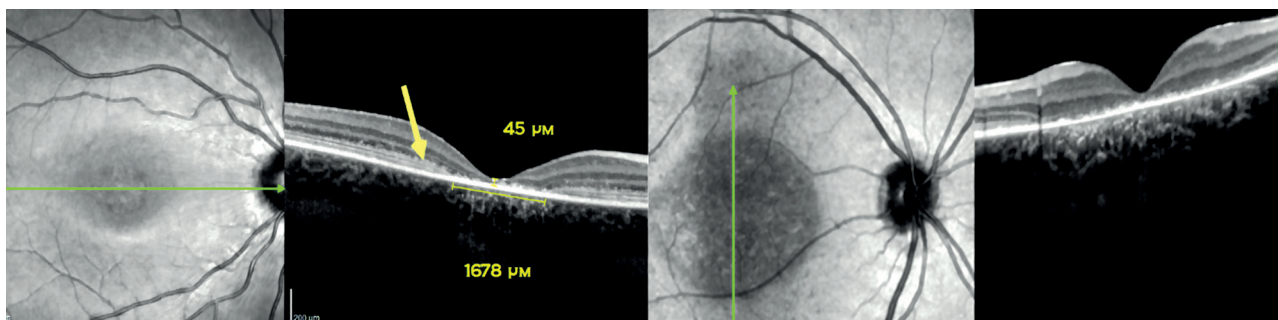


Рис. 8. Больной В. ОКТ правого глаза

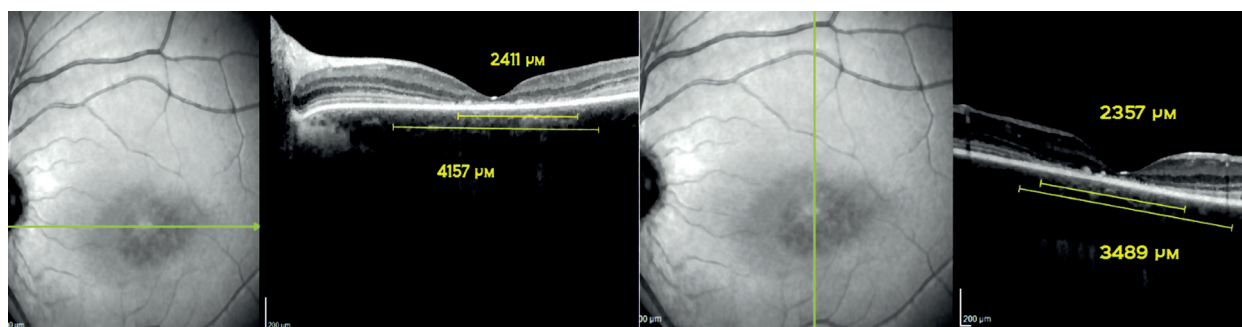


Рис. 9. Больной В. ОКТ левого глаза

Для замедления прогрессирования заболевания мы использовали Ресвега Форте по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 6 месяцев, учитывая существенное истончение слоя фоторецепторов и Нутроф форте 1 раз в сутки в перерывах приема Ресвега. Подбор терапии для снижения влияния перекисного окисления липидов, замедляющий гибель пигментного эпителия, предотвращает повреждение фоторецепторного слоя. Противодействие оксидативному стрессу является потенциальной стратегией для повышения жизнеспособности нейронов сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях. Одним из соединений, снижающим нитроокислительный стресс в тканях организма, является фитохалкоксан, а именно Ресвератрол [21]. В сетчатке действие ресвератрола антипролиферативное, антиоксидантное и противовоспалительное [22]. За период наблюдения под влиянием использования Ресвега Форте и Нутроф Форте зрительные функции у всех пациентов сохранялись. По данным

ОКТ параметры участка отсутствия визуализации структуры наружного ядерного слоя, сегментов фоторецепторов с зоной эллипсоидов, наружной граничной мембраны (2411 ± 218 мкм и 2357 ± 131 мкм соответственно) и участка, за пределами которого восстанавливаются все структуры наружных слоев сетчатки, в том числе зоны эллипсоидов внутренних сегментов фоторецепторов. Поиск новых возможностей контролировать течение болезни Штаргардта продолжается. Стабилизацию зрительных функций, улучшение качества жизни пациентов можно достичь благодаря использованию Ресвега® Форте и Нутроф® Форте. В будущем мы планируем использовать только Ресвега® Форте в течение 12 месяцев без перерыва, поскольку благодаря повышенным дозам ресвератрола, омега-3 и добавлению витамина D к компонентам формулы AREDS II он является одним из наиболее мощных современных антиоксидантных комплексов для поддержки сетчатки.

ВЫВОДЫ:

1. Спектр необходимых клинических методов исследования позволяет определить точную клиническую форму центральной абиотрофии сетчатки. Начало болезни в более позднем возрасте, с появления желто пятнистых фокусов, к которым позже присоединяются явления макулопатии, что характерно для болезни Штаргардта.

2. Комплексный анализ обследования больных позволил создать критерии ранней дифференциальной диагностики болезни Штаргардта по данным ОКТ. Характерными ОКТ-признаками являются выраженное истончение сетчатки в фовеа, и фовеоле, что обусловлено отсутствием (визуализации структуры) внешнего ядерного слоя,

сегментов фоторецепторов с зоной эллипсоидов, наружной граничной мембраны. Средние и внутренние слои сетчатки не изменены.

3. Для сохранения зрительных функций и замедления прогрессирования заболевания целесообразно использование Ресвега® Форте 2 капсулы раз в сутки курсами по 6 месяцев и Нутроф® Форте 1 раз в сутки в перерывах, учитывая существенное истончение слоя фоторецепторов.

4. Перспективы исследования наследственных дегенеративных процессов направлены на усовершенствование лечения и прогнозирование заболевания. Следующий шаг в лечении врожденных и наследственных болезней – использование стволовых клеток. Прогресс медицинской генетики позволяет развеять представление о неизлечимости наследственных заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Michaelides, M. The genetics of inherited macular dystrophies / M.Michaelides, D.M.Hunt, A.T.Moore // *J. Med. Genet.*, – 2003. 40, – p.641-650. doi:10.1136/jmg.40.9.641
2. Fujinami, K. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations / K.Fujinami, N.Loiz, A.E.Davidson [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.*, – 2013. 155, – p.1075-1088. doi:10.1016/j.ajo.2013.01.018
3. Fujinami, K. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset Stargardt disease / K.Fujinami, J.Zernant, R.K.Chana [et al.] // *Ophthalmology*, – 2015. 122, – p.326-334. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.012
4. Molday, R.S. Insights into the molecular properties of ABCA4 and its role in the visual cycle and stargardt disease // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, – 2015. 134, – p.415-431. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.06.008
5. Strauss, R.W. The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar Report No / R.W.Strauss, A.Ho, B.Munoz [et al.] // *Ophthalmology*, – 2016. 123, – p.817-828. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.009
6. Burke, T.R. Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations / T.R.Burke, S.H.Tsang // *Ophthalmic. Genet.*, – 2011. 32, – p.165-174. doi:10.3109/13816810.2011.565397
7. Lambertus, S. Early-onset stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics / S.Lambertus, R.A.van Huet, N.M.Bax [et al.] // *Ophthalmology*, – 2015. 122, – p.335-344. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.032
8. Fujinami, K. ABCA4 gene screening by next-generation sequencing in a British cohort / K.Fujinami, J.Zernant, R.K.Chana [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2013. 54, – p.6662-6674. doi:10.1167/iovs.13-12570
9. Haji Abdollahi, S. Stargardt-Fundus flavimaculatus: recent advancements and treatment / S.Haji Abdollahi, T.Hirose // *Semin. Ophthalmol.*, – 2013. 28, – p.372-376. doi:10.3109/08820538.2013.825286
10. Strauss, R.W. The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar Report No. 1. / R.W.Strauss, A.Ho, B.Munoz [et al.] // *Ophthalmology*, – 2016. 123, – p.817-828. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.009

11. Fujinami, K. A longitudinal study of Stargardt disease: quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations / K.Fujinami, N.Loïs, R.Mukherjee [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2013. 54, – p.8181-8190. doi:10.1167/iovs.13-12104
12. Ernest, P.J.G. Outcome of ABCA4 microarray screening in routine clinical practice / P.J.G.Ernest, C.J.F.Boon, B.J.Klevering [et al.] // *Mol. Vis.*, – 2009. 15, – p.2841-2847.
13. Merin, S. Inherited macular disease. Retinal dystrophies and degenerations // Ed. D.A. Newsome. NY. Raven Press, – 1993. – p.137-175.
14. Delmas, D. Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: Apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe / D.Delmas, E.Solary, N.Latruffe // *Curr. Med. Chem.*, – 2011. 18, – p.1100-1121. doi: 10.2174/092986711795029708;
15. Delmas, D. Immune Th17 lymphocytes play a critical role in the multiple beneficial properties of resveratrol / D.Delmas, E.Limagne, F.Ghiringhelli [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.*, – 2020. 137, – p.111091. doi: 10.1016/j.fct.2019.111091
16. Delmas, D. New Highlights of Resveratrol: A Review of Properties against Ocular Diseases / D.Delmas, C.Cornebise, F.Courtaut [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.*, – 2021. Jan; 28. 22(3), – p.1295. doi: 10.3390/ijms22031295. PMID: 33525499; PMCID: PMC7865717
17. Luna, C. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells / C.Luna, G.Li, P.B.Liton [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.*, – 2009. Jan; 47(1), – p.198-204.
18. Jabs, D.A. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D.A.Jabs, R.B.Nussenblatt, J.T.Rosenbaum // *Am. J. Ophthalmol.*, – 2005. 140(3), – p.509-516. [https://doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057). PMID: 16196117
19. Pfau, M. Photoreceptor degeneration in ABCA4-associated retinopathy and its genetic correlates / M.Pfau, C.A.Cukras, L.A.Huryn [et al.] // *JCI. Insight*, – 2022. Jan; 25. 7(2), – p.155373. doi: 10.1172/jci.insight.155373. PMID: 35076026; PMCID: PMC8855828
20. Greenstein, V.C. Monitoring Lesion Area Progression in Stargardt Disease: A Comparison of En Face Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence / V.C.Greenstein, D.S.Castillejos, S.H.Tsang [et al.] // *Transl. Vis. Sci. Technol.*, – 2023. May; 1. 12(5), – p.2. doi: 10.1167/tvst.12.5.2. PMID: 37126335; PMCID: PMC10153573
21. Chronopoulos, P. Effects of Resveratrol on Vascular Function in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury / P.Chronopoulos, C.Manicam, J.K.Zadeh [et al.] // *Antioxidants (Basel)*, – 2023. Apr; 1. 12(4), – p.853.
22. Zeng, K. Resveratrol inhibits neural apoptosis and regulates RAX/P-PKR expression in retina of diabetic rats / K.Zeng, Y.Wang, L.Huang [et al.] // *Nutr. Neurosci.*, – 2022. 25, – p.2560-2569.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Венгер Л.В., Коновалова Н.В., Ковтун А.В.

Сбор и обработка материала: Иваницкая Е.В., Ковтун А.В.

Статистическая обработка данных: Ковтун А.В., Журавок

Написание текста: Ковтун А.В.

Редактирование: Венгер Л.В., Коновалова Н.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Для корреспонденции:**

Профессор кафедры офтальмологии Одесского Национального Медицинского университета д.мед.н.

Коновалова Наталия Валериевна

E-mail: kvnkonovalova@gmail.com