

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
"Институт повышения квалификации  
Федерального медико-биологического агентства"

**КАФЕДРА ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

*На правах рукописи*

**Выборная Тамара Резоевна**

**РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
МЕТОДА НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С  
ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИЕЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА  
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.07 – Глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**

**д.м.н., профессор Д. В. Давыдов**

**Москва - 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
<b>1.1.</b> Морфологические и функциональные изменения при атрофии зрительного нерва.....	14
<b>1.2.</b> Патогенез процесса атрофии зрительного нерва.....	16
<b>1.3.</b> Классификация атрофии зрительного нерва.....	19
<b>1.4.</b> Принципиальный подход в выборе патогенетического лечения частичной атрофии зрительного нерва.....	20
1.4.1. Фармакотерапия.....	20
1.4.2. Способы доставки лекарственных препаратов при патологии зрительно-проводящих путей.....	22
1.4.3. Физиотерапевтические методы воздействия при заболеваниях зрительного нерва.....	27
<b>1.5.</b> Нейромодуляция.....	33
1.5.1. История метода.....	33
1.5.2. Применение методов нейромодуляции .....	34
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	41
<b>2.1.</b> Материалы исследования.....	41
<b>2.2.</b> Методы исследования.....	46
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	46
2.2.2. Специальные методы исследования.....	46
2.2.3. Аппараты, используемые для физиотерапевтического компонента традиционного метода лечения.....	50
2.2.4. Препараты, используемые для физиотерапевтического	

компонента традиционного метода лечения.....	51
2.2.5.Выбор оборудования для клинического исследования.....	51
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>54</b>
<b>3.1. Анализ однородности контрольной и основной групп.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2. Методика нейромодуляции зрительного нерва.....</b>	<b>73</b>
<b>3.3. Клинико-функциональные результаты сразу после лечения.....</b>	<b>79</b>
<b>3.4. Оценка полученных результатов в различные сроки после лечения.....</b>	<b>97</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>130</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>139</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>141</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>142</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АЗН - атрофия зрительного нерва

АТ - аксональный транспорт

АТФ - аденозинтрифосфат

ДЗН - диск зрительного нерва

ЗВП - зрительно вызванные потенциалы

ЗН - зрительный нерв

КТ - компьютерная томография

МРТ - магниторезонансная томография

НАС - недостаточность анального сфинктера

НИЛ - низкоинтенсивное лазерное излучение

ОЗ - острота зрения

ПД - потенциал действия

ПИН - передняя ишемическая нейропатия

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПЭЧ - порог электрической чувствительности

РНК - рибонуклеиновая кислота

СЖК - свободные жирные кислоты

СМТ - синусоидальные модулированные токи

СРО - свободнорадикальное окисление

ССМ - электрическая стимуляция спинного мозга

ТНМ - тиббиальная нейромодуляция

ФНАС - функциональная недостаточность анального сфинктера

ФС - функциональное состояние

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЧАЗН - частичная атрофия зрительного нерва

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ЧЭС - чрезкожная электростимуляция

ЭС - электростимуляция

ЭТ - электрический ток

ACS – переменнo-текущая стимуляция (non-invasive Alternating Current Stimulation)

DBS - электрической стимуляции глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation )

SCS - хроническая стимуляция спинного мозга (Spinal Cord Stimulation)

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Несмотря на технологический прорыв во многих сферах медицины, атрофия зрительного нерва (АЗН) остается одной из главных причин необратимой слепоты (21%) и инвалидизации (68%) пациентов вследствие патологии органа зрения. Определены высокая необходимость (98%) в медицинской реабилитации инвалидов с АЗН, а также важность их лечения (Лимбан Е. С. 2000).

Проблемы лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН), медицинской реабилитации, изучения механизмов воздействия того или иного терапевтического фактора на зрительный анализатор, на системы и ткани организма в целом, требуют дальнейших исследований и выработки наиболее эффективного подхода к решению данной проблемы (Федоров С. Н., 1995, Завалишин И. А., 2000).

АЗН различного генеза относятся к тяжелым заболеваниям, и определяется вовлечением всех отделов зрительного анализатора с развитием вертикального характера дегенеративных процессов от места повреждения нервных волокон, как в сторону ганглиозных клеток сетчатки, так и в сторону центрального нейрона (Волков В. В., 2001, Егоров Е. А., 2003).

В лечении пациентов с ЧАЗН используется фармакологическая терапия. Применение лекарственных препаратов дает возможность воздействовать на различные звенья патогенеза процесса атрофии (Астахов Ю. С., Логинов Г. Н., 1989).

Лечение больных с ЧАЗН назначают в соответствии с основным заболеванием. При отсутствии противопоказаний возможно назначение физиотерапевтического лечения и иглорефлексотерапии (Национальное руководство по Офтальмологии, 2008).

Повышение эффективности лечения может быть достигнуто путем введения лекарственных препаратов с помощью различных ирригационных систем в околоорбитальную область (Гусева М. Р., Дубовская Л. А. 1997-2005, Березников А. И. 2002 и др.).

Для повышения эффективности лечения, наряду с фармакотерапией, применяются лазерстимуляция и электростимуляция ЗН.

В процессе экспериментальных исследований было установлено, что низкоинтенсивное импульсное инфракрасное лазерное излучение (НИЛ) способствует восстановлению миелиновой оболочки вследствие пролиферации олигодендроцитов и астроцитов (Roshkind S., Barnea L., Razon N. Et al., 1987). НИЛ проявляется в улучшении микроциркуляции, противоотечном, противовоспалительном и регенераторном действии (Даниличев В. Ф., 2000).

Объяснение применения электростимуляции (ЭС) основывается на возможности восстановления проведения ритмического возбуждения по зрительному нерву (ЗН) и его способности воздействовать на регуляторные и регенераторные процессы в зрительном анализаторе (Кисилев Г. А., Лебедев О. И., Поспелов В. С., 1988). Есть работы об "остаточной теории активации зрения", в которых говорится, что выживающие нейронные элементы могут быть активированы для опосредования восстановления в результате переменной электростимуляции. (Sabel et al., 2011).

Предложено большое количество различных методик ЭС зрительного нерва. Применялась электростимуляция с использованием транскраниального подхода для установки электрода и последующей прямой ЭС (Шандурина А. Н., 1985), трансконъюнктивальные и пункционные способы подведения электрода (Линник Л. Ф. с соавт., 1993-1994), чрезкожная ЭС (Компанеев Е. Б. с соавт., 1991, ).

Предложено много различных комбинированных методов, сочетающих медикаментозное и физиотерапевтическое лечение пациентов с ЧАЗН. Положительные результаты лечения ЧАЗН с использованием комбинированных методов были достигнуты, по данным разных авторов, в 40-

84% случаев, в зависимости от исходной остроты зрения и этиологии атрофии ЗН (Гаджиева Н. С., 1994; Бездетко П. А., Линник Л. Ф., Гаджиева Н. С., Руднева М. А., 1995; Тюрина Т. В., 1995; Басинский С. Н. с соавт., 2000; Березнеков А. И., 2001, Шигина Н. А., 2003).

Все методики воздействия на процесс атрофии ЗН развиваются в направлении улучшения кровоснабжения, повышения уровня тканевого обмена, улучшения проведения возбуждения по зрительному нерву путем создания энергетических и функциональных условий.

В последние десятилетия во всем мире широко применяются методы нейромодуляции – малоинвазивные методы оперативных вмешательств, связанные с электрической и лекарственной стимуляцией различных отделов нервной системы, предложенной в 1965 году Wall, Melzak.

Известен опыт использования нейромодуляции при нарушениях мышечного тонуса (Болезнь Паркинсона, эссенциальном треморе, мышечной дистонии, детском церебральном параличе, гиперкинезах и спастических синдромах), тяжелых хронических болевых синдромах, невралгии тройничного и других черепных нервов, и целого ряда других заболеваний (Operative Neuromodulation, 2007).

В настоящий момент в литературе нет убедительных данных о том, что нейромодуляция останавливает прогресс болезни (Шабалов В.А., 2009).

В доступной нам литературе не обнаружены данные по использованию нейромодуляции в лечении пациентов с ЧАЗН. В связи с этим нами выдвинуто предположение о возможном положительном эффекте нейромодуляции на пораженный зрительный нерв. Предположение основывается на одинаковой природе воздействующего на зрительный нерв физического фактора, а именно электростимуляции, доказывающего свою неизменную эффективность в научных работах прошлых лет.



### **Цель работы**

Разработка и комплексная (клинико-функциональная, электрофизиологическая) клиническая оценка методики лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза на основе метода нейромодуляции.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать результаты лечения пациентов с ЧАЗН различного генеза с использованием традиционных схем комплексного лечения (фармакотерапии и физиотерапии).
2. Разработать методику введения электродов, подтвердить ее безопасность и малотравматичность для окружающих тканей.
3. На основе метода нейромодуляции разработать оригинальную методику лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии.
4. Оценить эффективность разработанного способа лечения по результатам клинико-функциональных и электрофизиологических показателей у больных с ЧАЗН различного генеза.
5. Определить показания и противопоказания к разработанному способу лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

### **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы**

1. Впервые методика нейромодуляции модифицирована для лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.
2. Клинически обоснована эффективность и безопасность амбулаторного применения разработанного метода лечения у пациентов с ЧАЗН различного генеза.
3. Разработанный способ нейромодуляции зрительного нерва обладает более стойким терапевтическим эффектом на протяжении исследуемых 6 месяцев наблюдения в основной группе лечения пациентов с ЧАЗН различной этиологии,

по сравнению с результатами лечения в контрольной, у которой применялись традиционные схемы лечения.

### **Новизна исследования**

На основании проведенных клинических исследований с использованием интраоперационного рентгеновского оборудования (С-дуга) доказано, что имплантация электродов в ретробульбарное пространство и в височную область по разработанной методике является безопасной. Определен оптимальный срок нахождения имплантированных электродов для проведения курса нейромодуляции зрительного нерва, который не вызывает повышенного риска воспалительных реакций в тканях орбиты.

Впервые исследовано влияние непрерывной (хронической) электростимуляции на зрительные функции пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза. Метод позволяет добиться повышения остроты зрения на 36,36% выше в основной группе, чем в контрольной; уменьшения числа абсолютных скотом в поле зрения на 27,78% в основной группе больше, чем в контрольной; улучшить электрофизиологические параметры проводимости (амплитуду до 57,14%, латентность до 90,32%) лучше в основной группе, чем в контрольной.

На основании клинико-функциональных данных нами доказана высокая эффективность и продолжительность терапевтического эффекта разработанной методики нейромодуляции зрительного нерва по сравнению с традиционным методом комплексного лечения.

### **Практическая значимость**

Предложенный оригинальный метод на основе нейромодуляции, включающий совместную имплантацию в ретробульбарное пространство к зрительному нерву и введение в височную область электродов, с последующим проведением электростимуляции, по полученному эффекту имеет

преимущества перед традиционным комбинированным методом лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

Метод позволяет существенно повысить остроту зрения, уменьшить число абсолютных скотом и создать условия для улучшения проведения возбуждения по зрительному нерву, добиться более продолжительного эффекта по всем параметрам, используя преимущества амбулаторного режима лечения данной категории пациентов.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием арсенала современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала (IBM SPSS Statistics version 22). При сравнении количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления однородности по неколичественным показателям использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. При выявлении однородности по порядковым показателям использовался двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Для анализа изменений функциональных показателей использовался непараметрический парный критерий Вилкоксона и непараметрический критерий Фридмана. Проверка нормальности распределения количественных показателей в группах осуществлялась с использованием критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Графической иллюстрацией распределения количественных показателей в группах служат стандартные ящичные диаграммы и гистограммы, показателем динамики изменений служат графики средних и медианных значений количественных показателей в группах.

### **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные положения работы доложены на V Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи с международным участием (г. Москва, 2017), VI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи (г. Москва, 2018), Международной научно-практической конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (г. Уфа, 2017), на 13-ом Съезде европейского общества нейроофтальмологов (EUNOS, г. Будапешт, Венгрия, 2017).

Материалы диссертации представлены в 7-и научных работах, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в установленных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах, в том числе 1 патент на изобретение № 2620141 РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов разработанного метода и клинических исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 79 таблицами, 57 рисунками и 4 диаграммами. Библиографический указатель содержит 347 источников (197 отечественных и 150 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Морфологические и функциональные изменения при атрофии зрительного нерва

Анатомическая структура зрительного пути достаточно сложна и включает в себя ряд нейронных звеньев. В пределах сетчатки каждого глаза это слой палочек и колбочек (I нейрон), затем биполярных (II нейрон) и ганглиозных клеток с их длинными аксонами (III нейрон) [149]. Аксоны ганглиозных клеток сетчатки объединяются и выходят из глаза, образуя зрительный нерв (ЗН). В зрительном нерве, как в белом веществе головного мозга, аксоны ганглиозных клеток покрыты двойным слоем плазмолеммы олигодендроцитов, синтезирующих миелиновую оболочку [27]. Подобно клеткам центральной нервной системы (ЦНС), нейроглия ЗН представлена макроглией и микроглией [142].

Повреждение миелиновой оболочки аксона нарушает проведение нервного импульса, участки демиелинизации могут служить местами эктопического возбуждения. В пучках демиелинизированных волокон возможно контактное проведение возбуждения с участка одного волокна на соседний участок другого [78].

Макроглия состоит из астроцитов и олигодендроцитов. Последние поборачивают аксоны многочисленными двойными слоями типа плазматических мембран, в которых содержится миелин. Строение миелиновой оболочки обеспечивает возможность проведения ритмического возбуждения вдоль ЗН. Миелин выполняет важные трофическую, барьерную и опорную функции. ЗН особенно чувствителен к процессам демиелинизации [5].

Микроглия осуществляет фагоцитоз микроорганизмов, адсорбцию токсинов, выведение продуктов распада и участвует в синтезе иммунных цитокинов [218].

Известны данные о способности восстановления поврежденной миелиновой оболочки ЗН. В то время, как регенерация аксонов и тел нервных

клеток у человека и приматов не развита [253]. Некоторые авторы указывают в своих работах, что способность к восстановлению миелина выше на тех участках, где в большей степени сохранен аксон при проведении экспериментальной демиелинизации волокон ЦНС [248]. В ходе экспериментов на животных подтверждена гистоморфологическая возможность реконструкции миелиновых оболочек вокруг сохранившихся нервных волокон ЗН под действием прямой комбинированной электро- и лазерной стимуляции [32].

Микроглия в случае захвата ее в воспалительный процесс может служить источником провоспалительных цитокинов. Последние вызывают адгезию нейтрофилов к эндотелию мелких сосудов, что приводит к микроциркуляторным нарушениям и инфильтрации нейтрофилами нервной ткани, тем самым поддерживая локальное воспаление [39].

В одной и той же популяции, к одному и тому же патогенному воздействию нервная ткань имеет различную резистентность и различную реактивность. Это явление обусловлено перемежающейся активностью функционирующих структур, а также анатомическими особенностями ЗН и сложной системой ветвления сосудов в его строме. На различных этапах патогенеза в зрительном нерве имеются волокна как почти полностью интактные, так и находящиеся на различных этапах поражения, что подразумевает частичную потенциальную обратимость патологического процесса. Важно отметить, что даже выраженные зрительные расстройства развиваются при морфологически сохранных нервных волокнах ЗН за счет длительно функционирующей блокады их проводимости, которая развивает в них парабиотические процессы. Эти процессы в свою очередь могут подвергаться обратному развитию, что может объяснять восстановление зрительных функций при их тяжелом продолжительном нарушении [138, 64, 78, 240].

Известно отсутствие точной взаимосвязи между выраженностью зрительных нарушений и степенью деколорации диска ЗН. У пациентов с

выраженной деколорацией ДЗН могут отсутствовать значительные функциональные расстройства, и, наоборот, при отсутствии выраженной деколорации могут быть значительные функциональные изменения. Нарушение зрительных функций при ЧАЗН может быть обусловлено не столько выраженностью морфологических изменений в нерве, сколько продолжительным угнетением функционального состояния нервных волокон по типу парабиоза и возможно восстановление зрительных функций на фоне терапии [70, 89, 233]. Дегенеративные изменения в ЗН могут первоначально затрагивать аксоны ганглиозных клеток сетчатки или начинаться с миелиновой оболочки [37]. Имеются работы, указывающие на возрастные инволюционные изменения в зрительном нерве: уменьшение количества аксонов, структурные изменения оболочек, увеличение количества фиброзной ткани [37, 46, 274, 208].

Нарушение аксонального транспорта (АТ) всегда сопровождается дегенеративно-дистрофические изменениями в нервных волокнах [306]. Аксональный транспорт страдает от многих факторов: алкоголизм, табакокурение, дефицит витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, интоксикации препаратами, травмы и сдавление ЗН извне [78].

Функциональная активность нервной ткани определяется способностью генерации и передачи нервного импульса. В основе передачи нервного импульса лежит распространение электрического потенциала. Внутренняя поверхность мембраны нервного волокна заряжена отрицательно по отношению к наружной поверхности [173, 46, 124, 115].

Быстрый сдвиг мембранного потенциала в положительном направлении – это потенциал действия (ПД). Он возникает за счет работы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> насоса, функционирование которого напрямую зависит от Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы, образующейся за счет гидролиза АТФ [53, 46, 213].

Дефицит энергии, имеющий место при АЗН, ведет к нарушению работы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> насоса, что обуславливает накопление Na<sup>+</sup> в цитоплазме и K<sup>+</sup> в межклеточном пространстве. В результате нервное волокно утрачивает способность генерировать ПД и проводить возбуждение [193].

Таким образом, имеется возможность функционального восстановления анатомически целых, но функционально заблокированных нервных волокон, что дает возможность, применяя различные методы лечения, добиться улучшения функциональных результатов при патологии зрительного нерва. Атрофия зрительного нерва (АЗН) - это заболевание зрительного нерва с органическими признаками деструкции аксонов ганглиозных клеток сетчатки и их миелиновой оболочки, сопровождающееся нарушением проводимости [56]. АЗН есть патоморфологическое последствие патологических процессов, захватывающих зрительный путь в различных его отделах и характеризующееся развитием вертикального характера дегенеративных процессов от места повреждения нервных волокон, как в сторону ганглиозных клеток сетчатки, так и в сторону центрального нейрона [47].

## **1.2. Патогенез процесса атрофии зрительного нерва**

Сосудистая система глазничного региона рассматривается как единая. На внутриглазной кровотоке приходится только 20% , в то время как 45% - на ретробульбарную клетчатку и 30% - на веки, лобную и орбитальные мышцы [194]. Благодаря ауторегуляции кровотока, микроциркуляция обладает относительной автономностью от центрального кровообращения [244]. Микроциркуляторные расстройства можно разделить на группы: нарушения в стенках микрососудов, внутрисосудистые нарушения, внесосудистые изменения и комбинированные расстройства.

Изменения формы и расположения эндотелиальных клеток в стенках капилляров ведет к повышению проницаемости микрососудов [79, 272]. Изменение реологических свойств крови относят к внутрисосудистым нарушениям [8]. Патологические процессы в зрительном нерве (ишемия, воспаление, травма, интоксикация) приводят к усиленной внутрисосудистой агрегации эритроцитов и нарушениям реологических свойств крови. Кровоток может замедляться, вплоть до полной остановки [167].



Замедление и остановка кровотока в капиллярах при длительном стазе влечет за собой кислородное голодание тканей ЗН, которое, в свою очередь, приводит к некрозу отдельных участков зрительного нерва. Поврежденные волокна впоследствии замещаются нейроглией, что функционально приводит к атрофии ЗН [32].

На микроциркуляцию могут оказывать влияние внесосудистые тканевые факторы. Это, так называемые, физиологические активные вещества (гистамин, гепарин, серотонин и др.), находящиеся в тучных клетках [123].

Нарушение проницаемости и гемеофтальмического барьера, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), наряду с прямым токсическим действием суррогатов алкоголя, — имеет место при постинтоксикационной атрофии ЗН [208, 119].

В патогенезе посттравматической ЧАЗН важное значение имеет не только механическое повреждение нервных волокон, но и гипоксия нервной ткани [16, 147, 49].

Снижение уровня кровотока приводит к нарушению метаболических процессов, ведущих к изменению микроциркуляции, что усугубляет атрофический процесс и требует медикаментозной коррекции в виде назначения препаратов улучшающих реологические свойства крови.

Гипоксия выступает в роли основного звена в метаболических нарушениях, приводящих к дегенерации нервной ткани и развитию атрофии ЗН. Кислородное «голодание» запускает сложный комплекс патологических процессов, которые влияют на функционирование митохондриального ферментного комплекса [279]. При снижении уровня кровотока на 80% - изменения в нервной ткани относятся к разряду необратимых. При этом происходит полная инактивация цитохромоксидазы, развивается деполяризация мембран, которая считается главным критерием необратимого поражения клеток [39].

Дефект макроэргических соединений, нарушение окислительных процессов — является пусковым фактором в дегенерации нервной ткани.

Потребность нервной ткани в энергии выше, чем любой другой ткани организма [39]. Повреждение митохондрий ведет к угнетению синтеза основного энергетического субстрата — АТФ [209].

Для нормального функционирования нервной ткани имеет существенное значение экстра- и интраклеточный баланс  $H^+$  ионов [220, 237, 248]. При нарушении энергобаланса и снижении уровня макроэргических соединений, в частности АТФ, включается механизм анаэробного гликолиза и увеличивается образование лактата и ионов  $H^+$ , что приводит к закислению среды – ацидозу [39]. В условиях ацидоза нарушается энергобаланс и страдает ионный транспорт, т. е. оказывается прямое цитотоксическое действие, способствующее повышению проницаемости мембран нервных клеток, клеток крови, эндотелия сосудов [273, 294, 199].

Велика роль ПОЛ и СРО в деструктивных процессах, протекающих на уровне цитоплазматических мембран нервных клеток. Цитоплазматическая мембрана выполняет функцию барьера и матрицы, обеспечивает проведение электрического импульса [1, 71, 28, 29, 115].

Переокисление липидов в норме является механизмом регуляции состояния мембран и контролируется на всех стадиях. Контроль за ПОЛ выполняют специфические ферменты и ингибиторы реакций ПОЛ — так называемая антиоксидантная система, способная прервать патологический процесс. Ферменты ингибируют реакции ПОЛ, образование перекисей, свободных радикалов и обеспечивают их разрушение. Кроме того, ингибирование осуществляют аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, цистеин, - путем взаимодействия и связывания с продуктами ПОЛ и свободными радикалами [53, 29, 34]. В патологических условиях процесс ПОЛ становится неуправляемым.

Наряду с перекисным окислением липидов возрастает гидролиз фосфолипидов из нейрональных мембран, что приводит к образованию большого количества свободных жирных кислот (СЖК). Более 30 % СЖК составляет арахидоновая кислота. Метаболиты арахидоновой кислоты

обуславливают вазоконстрикцию и агрегацию форменных элементов крови. Данные процессы приводят, в конечном итоге, к дегенерации и гибели нервных клеток [78, 83, 98, 281, 295, 279]. Перекисное окисление липидов ведет к изменению вязкости мембран и нарушению реактивности мембранных рецепторов. Изменение реактивности рецепторов может обуславливать низкую эффективность лекарственных препаратов [78].

### **1.3. Классификация атрофии зрительного нерва**

В отечественной и зарубежной литературе встречаются несколько классификаций атрофии зрительного нерва.

АЗН наследственная (аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, митохондриальная) и ненаследственная (первичная, вторичная, глаукоматозная), полная и неполная.

Выделяли восходящую и нисходящую атрофию зрительного нерва. Восходящая атрофия зрительного нерва развивалась, вследствие патологического процесса на уровне ганглиозных нейронов сетчатки, нисходящая — при повреждении самого ЗН [129].

По характеру течения выделяют стабилизировавшуюся и прогрессирующую стадию, однако, границы между ними могли быть установлены лишь условно [116]. С учетом состояния глазного дна и зрительных функций (визометрии и периметрии) были выделены 5 стадий атрофии, отражающих выраженность патологического процесса [37]. Достаточно полно отражает клинические проявления классификация ЧАЗН, предложенная Л.Ф. Линником в 1994 году; в данной классификации выделены 4 степени ЧАЗН с учетом визометрии, периметрии, офтальмоскопии, видеоофтальмографии.

Была предложена классификация атрофии зрительного нерва по нозологическому принципу в рамках классификации патологии зрительного нерва. К атрофиям ЗН при патологии ЦНС отнесены атрофии вследствие перенесенной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или травмы орбиты, при

демиелинизирующих процессах, при интоксикациях, после перенесенных инфекционных заболеваний с вовлечением зрительного нерва, при опухолях головного мозга, врожденные атрофии. К атрофиям зрительного нерва при патологии сетчатки отнесены атрофии, вследствие абиотрофии сетчатки и макулодистрофии. К атрофиям ЗН при патологии сосудов глаза отнесены атрофии, вследствие острых нейропатий (передняя ишемическая нейропатия, окклюзии центральной вены сетчатки и центральной артерии сетчатки, и их ветвей), атрофии вследствие хронических сосудистых нейропатий на фоне общесоматической патологии [56]. Таким образом, в последнее время, большое значение в вопросах классификации атрофии ЗН придается именно нозологическому принципу для подбора патогенетически ориентированной терапии.

#### **1.4. Принципиальный подход в выборе патогенетического лечения частичной атрофии зрительного нерва**

##### **1.4.1. Фармакотерапия**

Для терапии пациентов с ЧАЗН применяются различные группы фармакологических препаратов. Медикаментозное лечение, как правило, сочетается с физиотерапевтическими методами. Рассматривая лечение пациентов с АЗН в историческом аспекте - следует сказать, что базисом терапии является применение фармакологических препаратов с различными механизмами действия и способами введения.

Лечение ЧАЗН направлено на усиление трофики нерва и улучшение кровообращения, стимуляцию парабиотических нервных волокон.

В настоящее время спектр, используемых препаратов достаточно широк. Применяются различные группы препаратов: вазодилататоры (но-шпа, никотиновая кислота, ксантинола никотинат и др.), ноотропы (пикамилон, пирацетам, и др.), препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (трентал, гепарин, этамзилат и др.), препараты с

нейропротекторным, антигипоксическим и антиоксидантным действием (церебролизин, семакс, эмоксипин, мексидол, эбселен и др.), ферменты (вобэнзим), противовоспалительные препараты (диклофенак, мовалис и др.), кортикостероиды (дексаметазон и др.), тканевые препараты, витамины (витамины гр. В, мильгамма, витамин Е, С и др.) и другие. По данным разных авторов, на фоне проводимого медикаментозного лечения при атрофии ЗН, острота зрения улучшалась на 0,03-0,15, поля зрения расширялись на 15 градусов [184, 43, 96].

В последнее время стали широко применяться препараты нейропротекторного действия. Термин нейропротекция означает предотвращение гибели нейрона от повреждения. Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. Первичная нейропротекция направлена на прерывание самых ранних процессов патологического каскада. Вторичная нейропротекция направлена на снижение выраженности процессов повреждения, а именно блокаду провоспалительных цитокинов, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения и прерывание апоптоза.

Использование первичных нейропротекторов не нашло широкого применения из-за необходимости использования данных препаратов на начальных стадиях патологического процесса и низкой эффективности большинства препаратов данной группы [39].

Более широкое применение нашли вторичные нейропротекторы, которые направлены на прерывание отсроченных механизмов гибели нервных клеток.

Антиоксидантная терапия стала важным направлением во вторичной нейропротекции. В качестве антиоксидантов применяются эмоксипин, мексидол, глутатион, аллопуринол, эбселен и др. Одним из ключевых звеньев патологических процессов в зрительном нерве и сетчатке является гипоксия. Роль гипоксии в развитии патологического процесса в зрительном нерве может быть различной на разных стадиях повреждения. Независимо от молекулярного механизма гипоксического повреждения, нормализация окислительно-

восстановительных процессов с помощью нейропротекторов-антигипоксантов может благоприятно влиять на течение патологического процесса в ЗН [39, 103, 104, 214].

В последнее время достаточно широко для терапии ЧАЗН применяют нейропептиды - церебролизин и семакс, обладающие антиоксидантным и иммуномоделирующим действием. Препарат церебролизин на 85% состоит из аминокислот и на 15% из пептидов. Пептидные фракции церебролизина являются регуляторами энергетического метаболизма мозга. Нейропептиды – это эндогенные регуляторы функций ЦНС, обладающие нейропротективными свойствами. Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких групп связывания, которые предназначены для разных клеточных рецепторов. Данный факт обуславливает их полифункциональность. Считается, что нейропептиды достаточно легко проникают через гематоэнцефалический барьер [44, 82, 134, 192, 104].

В лечении ЧАЗН, как правило, не используют монотерапию лекарственным препаратом. Комбинация медикаментов различных фармакологических групп позволяет влиять на многие звенья патогенеза АЗН. Медикаментозная терапия ЧАЗН позволяет улучшить проведение по зрительному нерву ритмического возбуждения.

Но достаточно серьезной остается проблема подведения лекарств к зрительному нерву и создание их достаточной концентрации, учитывая наличие гематофтальмического барьера [10, 209].

#### **1.4.2. Способы доставки лекарственных препаратов при патологии зрительно-проводящих путей**

Для лечения патологии зрительного нерва используются различные пути введения лекарственных препаратов: пероральный, парентеральный (внутримышечно, внутривенно), местный (субконъюнктивальное, пара- и ретробульбарное введение медикаментов и др.). Применение препаратов перорально, внутримышечно, внутривенно является, конечно, обоснованным,

но при патологии заднего отрезка глаза не дает возможности получить высокие функциональные результаты.

В большинстве исследований установлено, что кровообращение в глазу улучшается под действие сосудорасширяющих препаратов при системном снижении АД не более чем на 10 % от исходного уровня, так как внутривенное введение лекарственных препаратов для системного расширения сосудов может ухудшать кровообращение в глазу, вызывая синдром обкрадывания [72].

Традиционно применяются субконъюнктивальные, пара- и ретробульбарные инъекции. Согласно сравнительным исследованиям об эффективности воздействия на глаз лекарств при различных способах их введения, концентрация в тканях глаза препаратов, вводимых субконъюнктивально, оказалась выше, чем при внутривенном пути введения [324]. При однократной парабульбарной инъекции только 11-13% препарата попадает в ткани глаза, а через 20-30 минут сохраняются лишь его следы [148].

Комплексное применение субконъюнктивальных, пара- и ретробульбарных инъекций наряду с пероральным приемом препаратов, а также их внутримышечным и внутривенным введением позволяло повысить концентрацию медикаментов в структурах глазного яблока, но не давало возможности поддерживать концентрацию на желаемом уровне. Улучшение эффективности лечения достигалось путем введения препаратов в субтенозное пространство или ретробульбарно с помощью различных ирригационных систем. Экспериментальные исследования показали, что частое дробное введение препаратов через орбитальный катетер позволяло в 9 раз повысить в тканях глаза содержание радиофармпрепаратов, по сравнению с однократным введением максимальной дозы препарата [130].

Было предложено введение инфузионной системы в тенозное пространство для лечения патологии заднего отрезка глаза. Субтенозная имплантация коллагеновой системы (СИКИС) позволяла вводить лекарственные препараты 2-3 раза в день к заднему полюсу глаза [13, 121].

Для многократного введения лекарств использовались катетеры. Применялись как стандартные катетеры для пункции периферических вен, так и авторские модели [45, 76, 120, 43, 18, 93, 44]. Так предложен орбитальный катетер для ретробульбарной инфузионной терапии, содержащий крепежный элемент в виде спирали для удобной фиксации к коже. С помощью данного катетера проведено лечение больных с ЧАЗН, макулодистрофией, пигментной абiotрофией сетчатки. Также разработан гибкий орбитальный имплантант, имеющий канал для введения препаратов и металлическую спираль, покрытую изолирующей оболочкой. С помощью данного катетера проводилось введение препаратов в ретробульбарное пространство и прямая электростимуляция зрительного нерва [93]. Использование ирригационных систем можно считать оправданным для лечения патологии заднего отрезка глаза. Благодаря увеличению кратности введения лекарственных препаратов к заднему полюсу глаза улучшаются функциональные показатели в лечении заболеваний ЗН и сетчатки.

Актуальна и методика дозированного введения лекарственных веществ в субтеноновое пространство для лечения внутриглазной инфекции и сосудистых нарушений. Методика заключалась в субтеноновой имплантации коллагеновой губки с микрокатетером, соединенным с блоком гидравлики электронно-носимого дозатора, что обеспечивало перманентное дозированное введение лекарственных смесей [6]. В детской практике для лечения патологии заднего отрезка глаза использовался метод непрерывной подачи лекарственных препаратов с помощью инсулинового дозатора через катетер, введенный в субтеноново или ретробульбарное пространство. Эффективность комплексного лечения составила 74,8% [44]. Но широко их применять достаточно затруднительно. Высокая стоимость электронного дозатора и большие размеры отечественных моделей вызывали неудобство их использования для больного. Использование комбинаций различных путей введения лекарственных препаратов позволяло увеличить концентрацию препарата, достигающего зрительный нерв и сетчатки. Однако лекарственному препарату все равно



необходимо преодолеть барьеры (гематофтальмический, гематоэнцефалический) [114].

В составе гематофтальмического барьера большую роль играет слой пигментных клеток. Его особенностью является очень плотное межклеточное соединение, что значительно затрудняет проникновение лекарственных препаратов к сетчатке и зрительному нерву [209]. Гематофтальмический барьер обеспечивает постоянство внутреннего состава глаза, но, с другой стороны, препятствует проникновению лекарственных препаратов к заднему отрезку глаз [207].

Лекарственный электрофорез представляет собой воздействие на организм двух факторов - электрического и фармакологического. Большинство авторов дают определение электрофореза как метода введения лекарственных препаратов с помощью воздействия постоянного тока [21, 31, 2].

В отличие от других способов введения лекарственных препаратов методом электрофореза можно ввести лекарство непосредственно в патологический очаг, и создать его высокую концентрацию в зоне поражения, не насыщая препаратом весь организм. Электрофорез позволяет вводить лекарственные вещества в участки тела с нарушенной микроциркуляцией вследствие тромбоза, инфильтрации и некроза. Лекарственные вещества накапливаются не только в тканях, находящихся под электродами, но и во внутренних органах, расположенных в зоне прохождения тока.

Методом электрофореза лекарственное вещество может быть введено в среды глаза в достаточном для получения выраженного терапевтического эффекта количестве, без повреждающего действия на ткани. Лекарственное вещество, введенное в состоянии электрической активности, обладает более выраженным фармакологическим эффектом.

Помимо непрерывных токов, для электрофореза применяли импульсные токи постоянного направления с низкой частотой следования импульсов прямоугольной, экспоненциальной или полусинусоидальной формы. Применяли также синусоидальные модулированные (в импульсном режиме) и

флюктуирующие токи, постоянное электрическое поле высокой напряженности [31, 2].

Известен метод электролечения - амплипульстерапия. В основе этого метода лежит воздействие на определенные участки тела пациента переменными синусоидальными токами частотой 5000 Гц, модулированными низкими частотами в диапазоне 10-150 Гц. В результате модуляции образуются серии импульсов тока, отделенные друг от друга промежутками с нулевой амплитудой. Синусоидальные модулированные токи (СМТ) вызывают появление в тканях значительных по силе токов, которые возбуждают нервные и мышечные волокна. Нейростимулирующий эффект СМТ параметрически зависит как от частоты, так и от глубины их модуляции. Под действием СМТ в центральной нервной системе формируется доминанта ритмического раздражения, которая приводит к угасанию болевой доминанты, что стимулирует трофическую функцию симпатической нервной системы. Имеется описание методики СМТ-фореза. СМТ-форез проводится с использованием фиксированной основной частоты тока в диапазоне 10-150 Гц, сила возбуждающего эффекта нарастает с уменьшением частоты модуляции и увеличением ее глубины [31, 2]. Описана методика применения амплипульсфореза для лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. Методика состояла в субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы к заднему полюсу глаза. Через силиконовую трубку вводились лекарственные препараты (никотиновая кислота, пикамилон, рибоксин, лидаза), затем вводился электрод и осуществлялся прямой электрофорез лекарственных препаратов, наряду с прямой электростимуляцией зрительного нерва. Воздействие проводилось синусоидальными моделированными токами в выпрямленном режиме с помощью аппарата «Амплипульс-5» (параметры проведения электролечения — частота импульсов 10-30 Гц, амплитуда тока 1-6 мА, длительность импульса 1-1,5 с). Повышение остроты зрения удалось достичь у 78% пролеченных по данной методике пациентов [11]. Данная методика представляет большой интерес, однако для

лечения патологии зрительного нерва представляется более эффективным проникновением в ретробульбарное пространство для непосредственного воздействия на зрительный нерв.

Имеется точка зрения, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛ) обладает способностью усиливать проницаемость тканей глаза для лекарственных препаратов. В эксперименте на животных были получены данные, что содержание медикаментов в тканях глаза под действием НИЛ увеличивалось не менее чем на 50%, по сравнению с таковым при обычной диффузии. Наибольшее накопление лекарственных веществ происходило в стекловидном теле [67]. Процесс усиления диффузии лекарственных препаратов под действием НИЛ обозначается в литературе термином лазерофорез [11].

Таким образом, наиболее эффективным для лечения патологии ЗН являлось создания и поддержания высокой концентрации лекарственных препаратов в заднем отрезке глаза с помощью различных ирригационных систем путем введения медикаментов ретробульбарно или субтеноново. Представляется, что для облегчения преодоления гематофтальмического барьера целесообразно применять электро- и лазерофорез лекарственных препаратов, введенных к заднему полюсу глаза. Наряду с местным использованием обосновано в комплексном лечении применять пероральное, внутримышечное или внутривенное введение медикаментов, что может позволить использовать широкий спектр лекарств для воздействия на различные звенья патогенеза частичной атрофии зрительного нерва.

### **1.4.3. Физиотерапевтические методы воздействия при заболеваниях зрительного нерва**

Принято считать, что относительно малые дозы энергии обладают большей эффективностью [159, 343]. Полагают, что нервная система оптимально реагирует на малые дозы энергии, а большие оказывают на нее угнетающее действие [35, 274]. Есть мнение, что прерывистое воздействие

различной энергии, как правило, оказывает более сильный эффект, чем непрерывное [3, 126]. Импульсные воздействия в большей степени приближаются к естественным условиям и легче усваиваются. К ним в меньшей степени развивается привыкание, что может позволить в широком диапазоне варьировать параметрами стимуляции [9, 36]. Имеются данные, что в процессе электростимуляции происходило увеличение биопотенциалов электронейрограммы, укорочение латентных периодов, увеличение амплитуды и числа компонентов вызванных потенциалов. При этом эффект электростимуляции был обусловлен повышением возбудимости и проводимости длительно выключенных из деятельности относительно сохранных волокон зрительного нерва [172, 188]. Электростимуляция ЗН применяется как монометод, так и в сочетании с другими методами [197, 91, 145, 49, 7, 124, 223]. Важнейшим условием передачи нервного импульса по зрительному нерву является скорость распространения потенциала действия (ПД). Повышение скорости проведения ПД реализуется благодаря процессу миелинизации аксонов, что снижает емкость мембраны и, соответственно, величину заряда, необходимую для генерации ПД [46, 20].

Имеется точка зрения, что в основе улучшения зрительных функций за счет ЭС лежало как восстановление проводимости волокон зрительного нерва, так и растормаживание зрительной коры, и восстановление ее регуляторного влияния на зрительную систему в целом [70]. Имеется мнение, что лечебный эффект от применения ЭС достигался благодаря двум точкам приложения. Одна из которых находилась на уровне сетчатки и ЗН, другая на уровне коры. В зрительной коре после ЭС формировался очаг стойкой повышенной возбудимости. Это приводило к восстановлению ранее слабо функционирующих клеток, усилению афферентации к сетчатке и улучшению ее функционирования [126].

Для воздействия на патологическую систему необходимо активировать физиологические антисистемы. Для активации антисистем и восстановления нормальных взаимоотношений применяли, как прямую электростимуляцию с

вживлением внутримозговых электродов, так, и достаточно широко использовали чрескожную электростимуляцию, позволяющую избежать вживления электродов и использовать только рецепторную стимуляцию [77, 70, 5, 78, 233].

У нейрохирургических больных с ЧАЗН при патологии хиазмально-селлярной области был применен метод прямой электростимуляции. Во время нейрохирургических вмешательств электроды имплантировались в зрительный нерв. После оперативного вмешательства, проводившегося с целью устранения новообразований, спаек, - имплантировался электрод. Имплантация электродов, как правило, проводилась больным с низкими зрительными функциями. После оперативного вмешательства в течение 2-4 недель с последующим извлечением электродов проводились сеансы электростимуляции биполярными прямоугольными импульсами в пачечном режиме 40-100 Гц, амплитуда 30-100 мкА, количество серий в одном сеансе 5-7. Положительный результат был достигнут у 66% больных [187, 188]. Необходимость нейрохирургического вмешательства не позволило получить широкое распространение данной методики в широкой клинической практике.

В МНТК «Микрохирургии глаза» была разработана методика прямой электростимуляции путем трансконъюнктивальной орбитотомии. Данная методика позволяла с помощью специального инструментария под визуальным контролем установить электрод на зрительный нерв [164, 163]. Известна модификация данной методики — трансорбитальный пункционный метод подведения электрода к зрительному нерву при помощи специального инструментария [161]. Авторами было установлено, что расположение электрода на расстоянии 2-5 мм от зрительного нерва не снижало эффективности электростимуляции, также проведение данной методики не требовало рентгенологического контроля. Положительный эффект от прямой электростимуляции, по данным разных авторов, составлял от 46 до 75% [172, 137, 163]. Необходимость дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала, а также проблематичность повторных манипуляций, не

позволяет широко применять данную методику в клинике. Продолжение этих исследований стали работы, в которых применялась непроникающая непрерывная электростимуляция (ACS) с установкой 4 «чашечных» электродов на кожу головы, которая проводилась курсами по 10 дней со стимуляцией по 20-40 минут. Авторы предполагают, что ACS способна как-то активировать либо выжившие клетки, либо изменять деафферентные корковой области, возможно, путем индуцирования синхронизации нейронных сетей. Это объясняет изменения спектров ЭЭГ мощности, которые наблюдали в разных областях мозга, а не только в заднем регионе, которые включают зрительную кору [309].

Применялась электрофармакостимуляции ЗН у пациентов с частичной атрофией ЗН различного генеза. Ретробульбарно имплантировался катетер, через который осуществлялось введение лекарственных препаратов, и ежедневно вводился электрод для электростимуляции ЗН. Положительного результата в лечении ЧАЗН удалось добиться в 40-77% случаев в зависимости от этиологии и исходной остроты зрения [17]. Методика представляет интерес, но ежедневное введение электрода может приводить к дополнительной травматизации тканей орбиты и угрозой инфицирования.

Достаточно широкое распространение получила чрескожная электростимуляция (ЧЭС), позволяющая проводить неоднократные повторные курсы электростимуляции. По методике Е.Б Компанейца (1985) при ЧЭС подавали прямоугольные монофазные импульсы электрического тока длительностью 10 мс, частота стимуляции 5-30 Гц в пачечном режиме, положительный результат лечения составил 33-86% -в зависимости от этиологии заболевания и исходных зрительных функций [70]. У пациентов с посттравматической ЧАЗН положительный результат с использованием ЧЭС достигнут в 91% случаев при исходной остроте зрения 0,4-0,7; в 34% при исходной остроте зрения 0,1-0,3; улучшение остроты зрения на 0,01-0,02 удалось получить у пациентов с низкой остротой зрения. Границы поля зрения расширились в 35% случаев [49].

Применялся метод трансконъюнктивальной электростимуляции. При этой методике на активный электрод подавались биполярные импульсы с частотой 1-10 Гц в виде пачек, длительность 1-15 мс, амплитуда 0,5-10,0 мА [126]. Метод чрескожной стимуляции получил достаточно широкое распространение благодаря простоте и возможности проведения повторных курсов лечения. Более эффективно применение ЧЭС в комплексной терапии ЧАЗН [50, 60, 95, 90, 135, 140].

Прямая электростимуляция ЗН более эффективна, чем чрескожная. Так, у пациентов с очень низкой остротой зрения положительного результата удалось достичь при применении прямой ЭС у 48,9%, при чрескожной - у 41,6% [193].

Многие методы комбинированной терапии ЧАЗН включали в себя ЭС. Сочетание ЧЭС и медикаментозной терапии увеличивало эффективность лечения на 16% [15]. Введение лекарств по ирригационной системе в сочетании с ЧЭС позволило достичь положительного эффекта у 72,7%. Было проведено сравнение эффективности подведения лекарственных веществ к ЗН через ирригационную систему в ретробульбарное и теноново пространство в сочетании с ЧЭС. Положительный эффект при введении в ретробульбарное пространство был достигнут в 67,4% , при введении в теноново - в 71,8% [96].

В 70-х годах стали применять лазерное излучение малых энергий, которое оказывало стимулирующее действие без видимого повреждающего эффекта на облучаемую ткань или орган [88, 136]. При лазерстимуляции используются субпороговые энергии лазерного излучения - до 0,4 мВт на квадратный сантиметр [144].

Воздействие субпороговых энергий лазерного излучения приводило к повышению синтеза РНК в рецепторах сетчатки и внемитотического синтеза ДНК, улучшало защитные способности клеток, увеличивало фагоцитарную активность пигментного эпителия сетчатки [73, 97, 195, 273].

Было изучено действие гелий-неонового лазера на поврежденный седалищный нерв крыс. В ходе экспериментальных исследований установлено, что воздействие НИЛ приводило к возрастанию электрической активности

поврежденного и, в большей степени, неповрежденного седалищного нерва. При этом воздействие НИЛ имело системный характер: повышало регенеративные возможности нервной ткани, предупреждало ретроградную дегенерацию спинномозговых корешков, формирующих седалищный нерв, а также обеспечивало восстановление миелиновой оболочки, вследствие пролиферации олигодендроцитов и астроцитов. Наибольший эффект наблюдался при воздействии на поврежденный нерв лазерного излучения мощностью 0,3 мВт [283, 284, 287]. Проведенные эксперименты на большой группе животных дали возможность группе ученых утверждать, что НИЛ предупреждало или задерживало дегенерацию травматически поврежденного нерва.

Установлено, что НИЛ при облучении глазного яблока человека оказывало как местное, так и общее действие на организм человека. После локального воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на глазное яблоко в крови у офтальмологических больных снижалась интенсивность перекисного окисления липидов и повышалась активность антиоксидантной системы. В крови определялось увеличение концентрации соматотропного гормона, и повышался уровень фибронектина и оксипролина, что способствовало усилению регенерации. Под действием НИЛ в плазме крови и эритроцитах шло накопление цАМФ, а это в свою очередь обеспечивало сосудорасширяющий эффект [84].

Была предложена методика прямой электростимуляции зрительного нерва совместно с лазерстимуляцией гелий-неоновым лазером (He-Ne лазер с длиной волны 639 нм). В ходе экспериментальных исследований изучалось воздействие лечебных параметров электрической и лазерной стимуляции на моделях ЧАЗН. На основе гистоморфологических исследований был сделан вывод - после одномоментной электрической и лазерной стимуляции происходила структурная реорганизация миелиновых оболочек. Это являлось важным фактором разблокирования нервных волокон. Положительный результат (улучшение остроты зрения) был достигнут у 65% пациентов, в том



числе, у пациентов с низкой остротой зрения — в 2-3 раза от исходного уровня; наряду с этим улучшались электрофизиологические показатели [32, 91]. Данный метод оказался достаточно эффективен у больных с ЧАЗН, в том числе с низкой остротой зрения.

Большая разница в эффективности терапии ЧАЗН с использованием комбинированных методов лечения, по данным разных авторов, позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения проблемы и поиска оптимальных схем и методов лечения ЧАЗН, учитывая этиологию и стадию процесса.

## **1.5. Нейромодуляция**

### **1.5.1. История метода**

Вероятно, первое описание электротерапии, датируемое 46 г. н. э., и принадлежит перу Скрибониуса Ларгуса, современника Плиния, старшего и личного врача императора Клавдия: «Если появляются боли при подагре, то надобно класть живого электрического ската (*Torpedo marmorata*) под ноги больного. Пациент должен так долго стоять на влажном берегу моря, омываемый морскими водами, пока ступня и нога до колена не онемеют». Это же лечение рекомендовалось для головных болей [265]. Гиппократ также был знаком с использованием различных видов рыб, которые могли вырабатывать электричество [228]. В середине XVI века в Европе начали вырабатывать статическое электричество, а с XVIII века его стали накапливать в так называемых лейденских банках. Данная форма электротерапии, функционирующая при помощи управляемых вручную конденсаторов, в XVIII - XIX вв. нашла широкое применение при лечении параличей, разнообразнейших болевых состояний, в частности, при невралгиях и истериях [313, 308, 339]. Одновременно Л. Гальвани представил в Болонье свои основополагающие эксперименты в области «животного электричества» и обосновал тем самым электрофизиологию [300]. Алессандро Вольтта выдвинул

предположение о возникновении токов при контакте различных металлов, что, в конечном итоге, привело к созданию электрической батареи. В 1825 г. Jean-Baptiste Sarlandière издал свои «Mémoires sur l'electropuncture», в которых описал, как использовал гальванический ток при работе с акупунктурными иглами. Дальнейшие клинические эксперименты проводились во Франции Дюшеном, а в Германии Ремаком, Буа-Реймондом и, наконец, Гельмгольцем. Дюшену удалось произвести ток на основе индукции. Он применял токи с постоянной интенсивностью и вырабатывал пульсирующий ток. Ученый назвал этот метод фарадизацией и лечил им многочисленные заболевания. Например, люмбагоишиалгии, невралгии тройничного нерва и стенокардию. А. Tripier в 1861 г. описал в своем труде «Manuel d'electrothérapie» [332] амбивалентность при применении местных токов. С одной стороны, появляется боль, зависящая от длительности и интенсивности применяемого тока. С другой стороны, в дальнейшем при постоянном или переменном токе возникает эффект заглушения боли и анестезии.

### **1.5.2. Применение методов нейромодуляции**

Методы нейромодуляции - это малоинвазивные оперативные вмешательства, которые связаны с электрической и/или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы. Активно применяются в *неврологии*. Они модулируют двигательные и сенсорные реакции организма путем перестройки нарушенных механизмов саморегуляции центральной нервной системы. [57, 200].

Нейромодуляция подразделяется на две основных разновидности:

- 1) нейростимуляция — электрическая стимуляция периферических нервов, спинного и головного мозга;
- 2) дозированное интратекальное введение лекарственных средств с помощью программируемых помп.

Последний метод лечения чаще применяется при онкологических болевых синдромах или при неэффективности нейростимуляции.

Разработанные и внедренные в клиническую практику в 70-х годах прошлого века способы электроимпульсного воздействия на задние столбы спинного мозга, открыли новые возможности противоболевой терапии [52]. Используя хроническую электростимуляцию, можно получать желаемые клинические эффекты, не разрушая ткани, т.е. данная методика принципиально отличается от применяемых ранее деструктивных процедур, таких как нейротомия, ризотомия, миелотомия и т.д. [269]. Технология хронической эпидуральной стимуляции задних столбов спинного мозга применяется в мире на протяжении 30 лет. В нашей стране до сих пор частота использования этого эффективного метода в лечении боли остается низкой [179, 180]. При хронизации болевого процесса нейропатическая боль сама становится «болезнью», зачастую вне зависимости от начального этиологического фактора [221, 315].

На первом этапе пациентам имплантировался один электрод (в 4 случаях два эпидуральных электрода) в заднее эпидуральное пространство под местной анестезией (Pisces Quad Plus; PiscesZQuadPlus; Resume II, Medtronic). Электроды вводили пункционно или устанавливали открытым способом. Сразу на операционном столе выполнялась тестовая стимуляция, оценивался характер возникающих парестезий, зона распространения последних, что позволяло скорректировать положение электрода. Средняя продолжительность тестового периода составила 5 дней. На втором этапе пациентам в условиях общей анестезии выполнялась имплантация подкожного программируемого генератора импульсов (Itrel 3; Synergy, Medtronic). Электрод соединялся с генератором с помощью тонкого кабеля-удлинителя. Затем выполнялось программирование генератора.

Пациент самостоятельно выбирал режим стимуляции в зависимости от возникновения болевых ощущений [139].

Хроническая стимуляция спинного мозга (Spinal Cord Stimulation — SCS) — наиболее распространенная форма электростимуляции нервной системы. Первая имплантация нейростимулятора осуществлена нейрохирургом С.Н.

Shealy в 1967 г. для облегчения тяжелого болевого синдрома у неизлечимо больных пациентов с онкологическими заболеваниями [321]. За три года С.Н. Shealy et al. провели такие операции шести пациентам. Сегодня во всем мире ежегодно выполняется более 25 000 операций по SCS.

Существует два основных метода имплантации электродов: чрескожная (пункционная) имплантация цилиндрических электродов и открытая имплантация с помощью микроламинэктомии. Чаще имплантация производится пункционным способом под местной анестезией [122].

При имплантации цилиндрических электродов под местной анестезией производится пункция заднего эпидурального пространства. По игле под контролем рентгеноскопии имплантируется электрод. Точное расположение электрода достигается благодаря тестовой интраоперационной стимуляции. Она позволяет точно расположить электрод над областью соответствующих сегментов спинного мозга [182].

На первом этапе электроды подсоединяются к временным коннекторам, которые выводятся наружу через контрапертуру. В течение 7—10 дней выполняется тестовый период наблюдения. В течение данного периода больной обучается пользованию системой для хронической электростимуляции. Производится подбор режима стимуляции (частоты сеансов в сутки, продолжительность каждого сеанса), параметров стимуляции (амплитуды, частоты, ширины импульсов, полярности, комбинации контактов).

Осложнения при SCS можно условно разделить на три основные категории: 1) технические (связанные с неисправностью в системе), 2) инфекционные, 3) неврологические.[182]

Первое применение электрической стимуляции глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation — DBS) в лечении болевых синдромов относится к 50-м годам прошлого столетия. В лечении центральной боли эффективность метода превосходит таковую при SCS [346].

В *кардиологии* несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии и в развитии интервенционных методов лечения [101, 150], частота возникновения ХСН и смертность от нее продолжают расти [311, 299].

Известно, что симпато-парасимпатический баланс играет важную роль в физиологической и патофизиологической регуляции сердечной деятельности. [298, 231]

Лекарственных препаратов, способных напрямую повышать тонус парасимпатической нервной системы, не существует [225]. Электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ) — один из потенциальных подходов к системному вспомогательному лечению пациентов с ХСН.

На основании представлений об иерархической организации автономной регуляции сердечной деятельности были предложены нейромодулирующие подходы для лечения заболеваний сердца, одним из которых является ССМ.

В экспериментальных исследованиях показано, что при неврологических болях ССМ изменяет локальные нейрохимические процессы в задних рогах спинного мозга, подавляя возбудимость нейронов, предположительно за счет изменения локальной концентрации нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (в большей степени происходит повышение уровня  $\gamma$ -аминомасляной кислоты) [329]. Впоследствии стало понятно, что эффект ССМ не ограничивается только уровнем спинного мозга и спинномозговых рефлексов. Электрическая активация задних корешков изменяет электрические и биохимические процессы в центральных ядрах и модифицирует автономную нервную деятельность на всех трех иерархических уровнях «нейрооси», изменяя эфферентную активность симпатического и парасимпатического компонентов. В случае боли при ишемии анальгезия происходит в основном из-за эффекта периферической вазодилатации. Соответственно, ССМ может применяться для лечения рефрактерной стенокардии без влияния на центральную гемодинамику [234]. Помимо антиангинального эффекта [217], ССМ обладает многими другими эффектами: уменьшает количество предсердных и желудочковых аритмий [204, 246, 277], угнетает апоптоз кардиомиоцитов [327, 328],

способствует сохранению сократительной функции левого желудочка после инфаркта миокарда [204, 277]. В остром эксперименте эффективность ССМ выше, если она применяется до формирования ишемии (профилактически) [327]; но и последующая, и хроническая ССМ являются кардиопротективными [204, 277].

Для стимуляции задних рогов спинного мозга электрод должен быть введен в эпидуральное пространство. Через подкожный туннель электрод из места пункции выводится на боковую поверхность тела и подключается к имплантируемому стимулятору, который размещается подкожно. Наиболее важные параметры — это выбор уровня, на котором необходимо проводить электрическую стимуляцию и параметры электрического тока (частота импульсов, амплитуда). Длительность терапии варьирует в разных исследованиях, составляя от 6 часов в день (по 2 часа 3 раза в день) до 24 часов в сутки [111].

Было показано, что короткое включение ССМ снижает потребление кислорода миокардом без значимого изменения уровня норэпинефрина в крови коронарных артерий, способствует улучшению глобальной и регионарной сократимости миокарда, снижает диссинхронию миокарда [278].

Актуальность консервативного лечения недостаточности анального сфинктера (НАС) в *колопроктологии* обусловлена как высокой социальной значимостью данной проблемы, так и неэффективностью или невозможностью применения хирургического метода для лечения функциональной формы анальной инконтиненции. [165, 224, 286, 293]. В настоящее время все большую популярность получают методы лечения недостаточности анального сфинктера, основанные на стимуляции нервных путей, иннервирующих анальные сфинктеры и прямую кишку. Данный вид воздействия называется нейростимуляцией или нейромодуляцией. Одним из видов нейромодуляции, применяемой в настоящее время при лечении анальной инконтиненции, является электростимуляция заднего большеберцового нерва – тиббиальная

нейромодуляция (ТНМ). Данный вид воздействия применяется в лечении функциональных заболеваний органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III сакральных сегментов спинного мозга, а нервные волокна, выходящие из этих крестцовых сегментов спинного мозга играют значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров [75, 99, 171]. При изучении литературных данных отмечено, что тиббиальная нейромодуляция эффективна у 30-87,5 % больных недостаточностью анального сфинктера различной этиологии [236, 254, 337].

Боль является наиболее распространенным страданием миллионов людей во всем мире, и для врача лечение боли является одной из первейших задач, которая по своей важности сравнима с мероприятиями по спасению жизни [80].

Хирургическое лечение болевых синдромов в настоящее время представлено тремя основными видами оперативных вмешательств:

- 1) анатомическими;
- 2) деструктивными;
- 3) методами нейромодуляции.

Широкое применение анатомические операции нашли в хирургическом лечении туннельных синдромов [190].

Деструктивные операции — это вмешательства на различных отделах периферической и центральной нервной системы, целью которых является перерезка или разрушение путей болевой чувствительности и деструкция структур, воспринимающих и перерабатывающих болевую информацию в головном мозге. Эти вмешательства в силу необратимости в 30% случаев вызывают тяжелые осложнения (парезы, параличи, нарушения функций тазовых органов, болезненные парестезии и даже нарушения витальных функций) [42, 122, 190, 245, 250]. Поэтому было принято решение (Брюссель, 1998):

- 1) ограничить деструктивные операции чрескожными вмешательствами при тригеминальной невралгии и фасеточно-болевым синдроме;

2) заменить деструктивные операции методами нейромодуляции.

Поиск эффективных методов коррекции и управления когнитивными функциями человека и сегодня остается актуальным. В *психиатрии* среди таких методов можно выделить фармакологические, психотерапевтические и физиотерапевтические. В основе физиотерапевтических методов лежит воздействие электрическим током (ЭТ) на мозг и организм. Было установлено, что к воздействию ЭТ наиболее чувствительна нервная система человека [175, 255]. Под действием ЭТ происходит перераспределение нейромедиаторов, изменение восприятия внешних воздействий [198], увеличение или уменьшение скорости формирования условных рефлексов, увеличение продолжительности, прочности хранения информации и эффективности ее воспроизведения [25]. Данный тип воздействия модулирует настроение и общий эмоциональный фон человека, повышает работоспособность нервных и мышечных клеток [191]. ЭТ широко применяется для моделирования функционального состояния (ФС) в норме и патологии (шизофрения, неврозы, паркинсонизм, эпилепсия и т.д.) [330]. В связи с этим представляется перспективным использование нейромодуляции для коррекции когнитивных функций, например, для ускорения и повышения эффективности образовательного процесса в молодом и пожилом возрасте; тренировки ФС (поддержания и восстановления работоспособности и оптимизации деятельности) и психических функций человека-оператора, от которого зависит надежность и стабильность работы системы «человек—машина» [25, 191].

Лечение с помощью методов нейромодуляции сдерживается не ценой нейростимуляторов, что любят подчеркивать оппоненты метода, а отсутствием информации о возможностях нейростимуляции.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материалы исследования

Общее число пациентов, пролеченных нами, составило 80 человек (91 глаз) в возрасте от 18 до 84 лет. Из них мужчин - 31, женщин - 49. Основную группу составили 39 пациентов (40 глаз) в возрасте от 28 до 71 лет, средний возраст –  $50,6 \pm 2,4$  лет, из них 24 женщины и 15 мужчин. Контрольную группу составили 41 пациент (51 глаз) в возрасте от 18 до 84 лет, средний возраст –  $54,1 \pm 2,6$ . Мужчин - 16, женщин - 25. (Таблица 1,2, Диаграмма 1,2).

Таблица 1 - Распределение пациентов и глаз по группам

	Группа				Всего	
	Контрольная		Основная			
	Количество	% в группе	Количество	% в группе	Количество	в % всего
Пациенты	41	51,25%	39	48,75%	80	100%
Глаза	51	56,04%	40	43,96%	91	100%

Таблица 2 - Описательные статистики возраста пациентов в группах

Статистика	Возраст (лет)	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	54,0	50,6
Стандартная ошибка среднего	2,6	2,4
Стандартное отклонение	16,5	14,7
Минимум	18,0	26,0
Максимум	81,0	84,0
Медиана	51,0	48,0
Процентиль 25	43,0	42,0
Процентиль 75	67,0	59,0
Количество	41	39

Диаграмма 1 - Распределение числа пациентов в группах

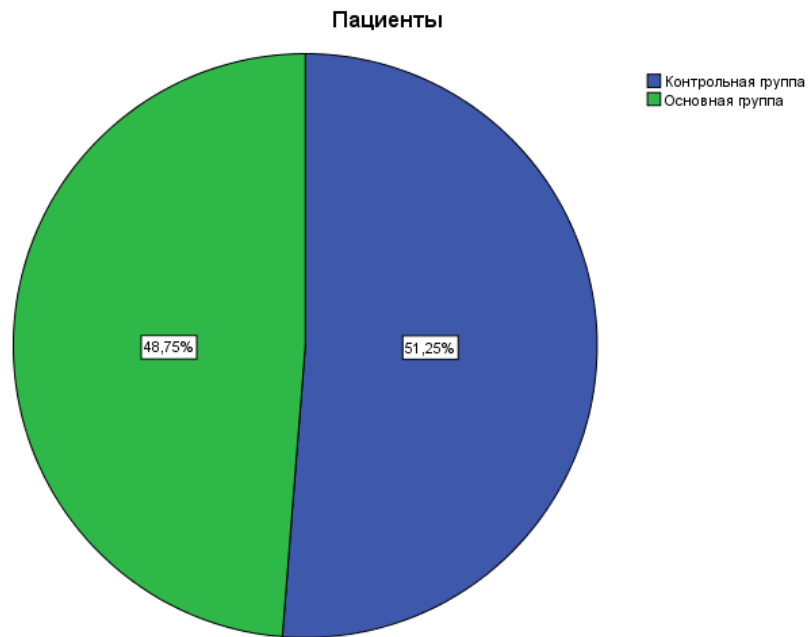
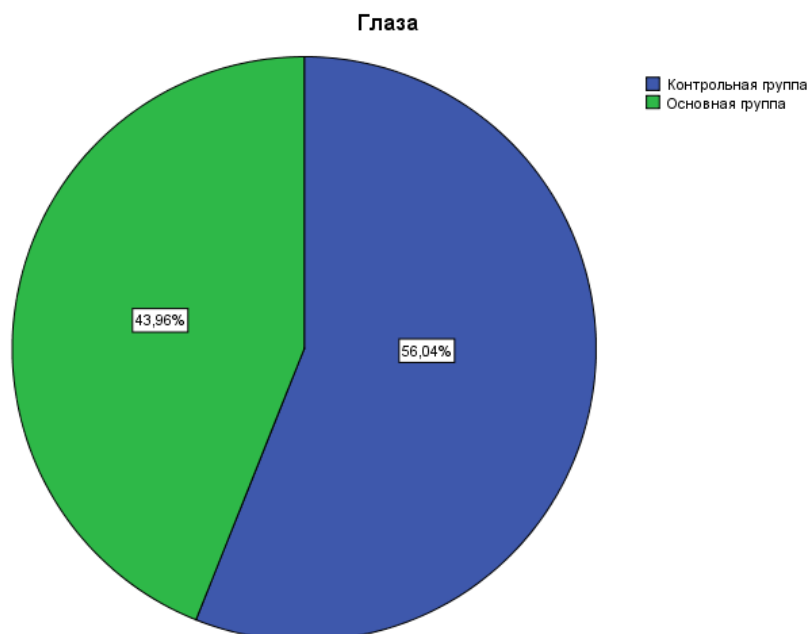


Диаграмма 2 - Распределение числа глаз в группах



В основную и контрольную группы вошли пациенты с ЧАЗН различной этиологии. Так в основной группе с ЧАЗН в исходе передней ишемической

нейропатии было 6 глаз, в исходе задней ишемической нейропатии – 5 глаз, в исходе окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей – 5 глаз, в исходе тромбоза центральной артерии сетчатки и ее ветвей – 7 глаз, в процессе прогрессирования пигментной абнотрофии сетчатки – 7 глаз, в исходе неврита при рассеянном склерозе – 2 глаза, в исходе отравления химическими веществами - 1 глаз (химическое вещество не установлено), в исходе хронической алкогольной интоксикации - 1 глаз, в исходе нейрохирургических вмешательств – 2 глаза, как следствие закрытой ЧМТ – 2 глаза, в процессе хронических сосудисто-склеротических процессов – 2 глаза.

В контрольной группе распределение было следующее: в исходе передней ишемической нейропатии - 8 глаз, в исходе задней ишемической неропатии – 5 глаз, в исходе окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей – 11 глаз, в исходе тромбоза центральной артерии сетчатки и ее ветвей – 7 глаз, в процессе прогрессирования пигментной абнотрофии сетчатки – 4 глаза, в исходе неврита при рассеянном склерозе – 1 глаз, в исходе отравления химическими веществами - 1 глаз (химическое вещество не установлено), в исходе хронической алкогольной интоксикации - 1 глаз, в исходе нейрохирургических вмешательств – 1 глаз, как следствие закрытой ЧМТ – 2 глаза, в процессе хронических сосудисто-склеротических процессов – 2 глаза (Таблица 3, Диаграмма 3).

Таблица 3 - Распределение числа глаз по этиологии в группах

Этиология	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
в исходе задней ишемической нейропатии	5	9,8%	4	10,0%
в исходе окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей	11	21,6%	5	12,5%
в исходе острого отравления химическими средствами	1	2,0%	1	2,5%
в исходе передней ишемической нейропатии	8	15,7%	6	15,0%
в исходе рассеянного склероза	1	2,0%	2	5,0%
в исходе тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей	7	13,7%	7	17,5%
закрытая черепно-мозговая травма	3	5,9%	2	5,0%

Этиология	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
нейрохирургическая операция	1	2,0%	2	5,0%
пигментная абитрофия сетчатки	8	15,7%	7	17,5%
хроническая алкогольная интоксикация	2	3,9%	1	2,5%
хронические сосудисто-склеротические процессы	4	7,8%	3	7,5%
Всего	51	100,0%	40	100,0%

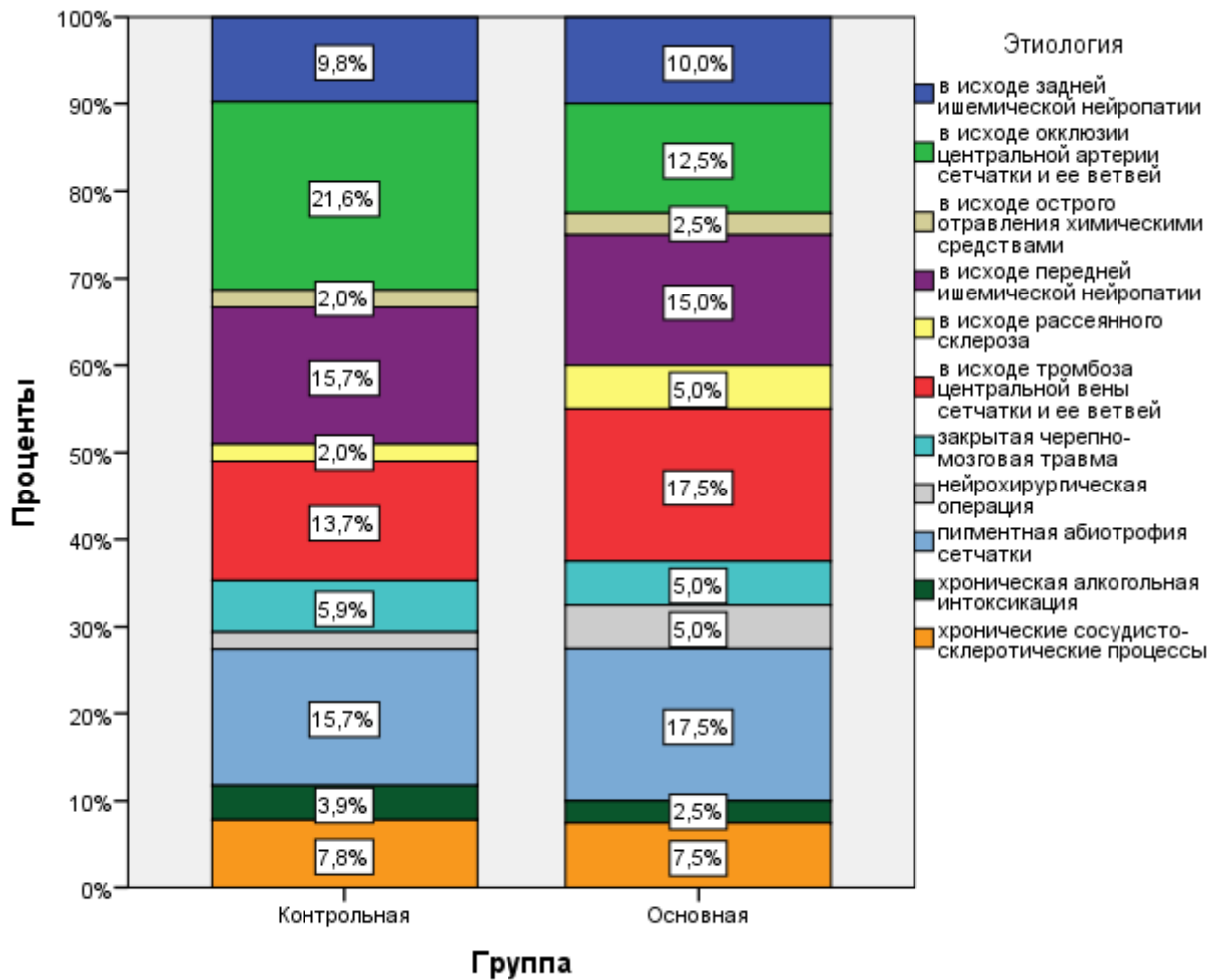


Диаграмма 3 - Распределение числа глаз по этиологии в группах

Острота зрения до лечения в группах находилась от 0,02 до 0,6. Для оценки характеристики групп по исходной остроте зрения группы были поделены на 2 подгруппы: группа А – глаза с остротой зрения от 0,02 до 0,09, группа Б – от 0,1 и

выше. В таблице 4 представлено распределение числа глаз с остротой до лечения от 0,02 до 0,09 (группа А) и 0,1 и выше (группа Б).

Таблица 4 - Распределение числа глаз по группам по исходной остроте зрения

Острота зрения до лечения	Группа	
	Контрольная	Основная
Группа А (от 0,02 до 0,09)	22 (43,14%)	27 (67,50%)
Группа Б (0,1 и выше)	29 (56,86%)	13 (32,50%)
Всего	51 (100%)	40 (100%)

Графически распределение глаз по исходной остроте зрения в группах представлено на рисунке ниже (Диаграмма 4).

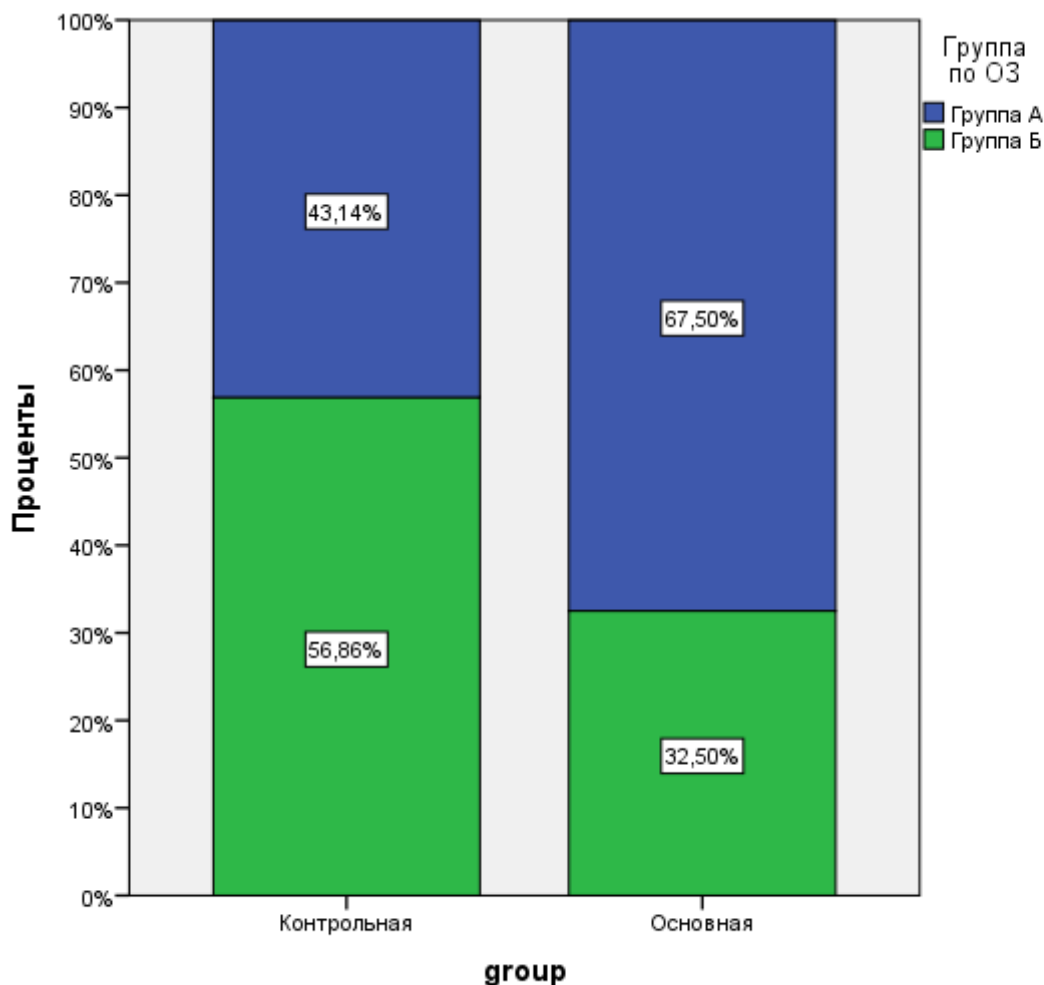


Диаграмма 4 - Распределение глаз по исходной остроте зрения (O3) в группах

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Общеклинические методы исследования**

При обращении пациента производился подробный сбор анамнеза о заболевании, длительности его течения, проводимом ранее лечения и их результатов.

Пациентам до, во время и после лечения проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее в себя следующие методы:

- рефрактометрия с помощью компьютерного авторефрактометра фирмы «Nidek» (Япония);
- визометрия с помощью проектора знаков «Huvitz» (Корея);
- биомикроскопия и обратная офтальмоскопия с линзой «Ocular Inst 28D» (США) на щелевой лампе «Nidek» (Япония);
- фотографирование глазного дна на фундус-камере «Nidek» (Япония);
- тонометрия на пневмотонометре «Huvitz»;

### **2.2.2. Специальные методы исследования**

Исследования поля зрения (**периметрию**) проводили с помощью отечественного компьютерного сферопериметра «Периком» (РФ). Прибор предназначен для выявления относительных и абсолютных скотом. Шаг дискретности изменения яркости объектов в пределах 2 дБ, предел допустимой погрешности яркости объектов не превышает 3 дБ, уровень яркости точек фиксации не менее 50 кд/м. Количество предъявляемых световых объектов — 189. Количество групп точек фиксации — 3, в том числе, одна - центральная из одной точки, две группы фиксации из 4-х точек каждая на уровне, соответственно, 2 градусов и 8 градусов относительно вершины полусферы прибора. Определение порога светочувствительности: обнаружение дефектов поля зрения (скотом) производится с увеличением яркости световых стимулов на 6 дБ от установленного значения порога. Это позволяет обнаружить только реальные дефекты вместо естественных изменений в профиле

чувствительности. Все дефекты, которые не видны пациенту с низшим надпороговым уровнем яркости объекта 6 дБ, предъявляются с максимальным уровнем яркости 18 дБ. Дефекты, видимые на уровне 18 дБ, обследуются с уровнем яркости 12 дБ. Видимые на этом уровне стимулы классифицируются как относительные скотомы первого уровня, а невидимые дефекты как относительные скотомы второго уровня. Абсолютные скотомы выявляются как дефекты, в которых не определяются стимулы яркостью 18 дБ.

Результаты исследования формируются в виде числового заключения из четырех групп, каждая из которых соответствует уровню нормы, относительных скотом первого и второго порядка и абсолютных скотом.

Для оценки функционального состояния и степени сохранности зрительных путей использовали регистрацию **зрительных вызванных потенциалов** (ЗВП). Это представляет собой электрический ответ коры головного мозга на зрительную стимуляцию. При поражении проводящей системы регистрировались удлинение латентности и снижение амплитуды волны P100. Электрофизиологические исследования (ЗВП) проводились на ЭФИ комплексе «Roland consult» (Германия) (Рисунок 1). Система предназначена для проведения 2-х канальной электроретинографии (ЭРГ) и 2-х канальной регистрации вызванных потенциалов (ЗВП) по стандарту Европейского общества электрофизиологов ISCEV в следующих режимах:

- Паттерн ЭРГ;
- Мультифокальная ЭРГ;
- Паттерн ЗВП;
- Мультифокальные ЗВП;
- Контрастная чувствительность;
- Электроокулография (ЭОГ).



Рисунок 1 - Электрофизиологическая установка Roland Consult (Германия).

Регистрация производилась в специальном экранированном затемненном помещении. После обрабатывания кожи специальным медицинским скрабом (Nuprep, США) и обезжиривания спиртовым раствором Хлоргексидина (0,5 %) устанавливаются три электрода (Рисунок 2). Референтный (синий) электрод фиксируется на лбу по срединной линии, электрод заземления (черный) - в теменной области по срединной линии, активный (красный) – к коже затылочной части головы по срединной линии выше затылочных бугров на 2 см. Контакт электродов с кожей осуществлялся с помощью контактной пасты (Ten20 conductive, Нидерланды).



Рисунок 2 - Чашеобразные электроды для электрофизиологических исследований.



Монокулярная стимуляция исследуемого глаза производилась в скотопических условиях, на расстоянии 1 м от экрана. Для достижения максимально достоверного результата в некоторых случаях при необходимости использовалась очковая коррекция для дали или приближение точки фиксации к пациенту с соответствующей корректировкой параметров стимуляции программы. Использовали крупный и мелкий шахматный паттерн предъявляемый монитором с яркостью 250 кд/м<sup>2</sup>, 2-канальный преобразователь-биоусилитель.

Для оценки состояние диска и макулы всем пациентам выполнялась **оптическая когерентная томография** на аппарате «Nidek RS-3000 Advance» (Япония), программы Macula map, Disc map и Disc radial. Длина волны: 880 нм, скорость сканирования: 53000 А-скан\сек. Изображение глазного дна: SLO 785нм, 40°x30°, время получения изображения: 1.6 сек., поле зрения: 40°x30°. Минимальный диаметр зрачка: 2.5мм. Диагноз атрофии зрительного нерва устанавливался на основании совокупности жалоб пациента, анамнеза, данных визометрии, компьютерной периметрии, офтальмоскопии, ЭФИ и когерентной томографии. Для детальной локализации электродов в ходе клинического наблюдения имплантация их производилась под контролем **рентгеновского оборудования** (С-дуга, SIEMENS ARCADIS Varic, Германия), которое обладает превосходными характеристиками свободного пространства, глубины прохождения и диапазона охвата, увеличенного на 40°, при свободном доступе к пациенту и гибкости позиционирования. Рентгеновская трубка поддерживает анодный ток до 23 мА, что очень важно для ответственных вмешательств. Также она поддерживает длительность рентгеноскопии более 50 минут в режиме низкой лучевой нагрузки. Последующая визуализация у некоторых пациентов проводилась на **мультиспиральном компьютерном томографе** (Ingenuity Elite). Аппарат КТ с технологией Data Acquisition and Sampling обеспечивает получение 128-срезовых реконструкций с высоким разрешением и улучшенной пространственной визуализацией по оси Z на 33%. Пакет iDose4 Premium - технология реконструкции, предотвращающая артефакты и

увеличивающая пространственное разрешение при низкой дозе сканирования, и алгоритм подавления артефактов от металлических объектов O-MAR при наличии больших имплантов. Преимущества 128 срезов идеально подходят для кардиологических, неврологических и абдоминальных исследований. Это позволило клинически доказать безопасность и малотравматичность метода по отношению к окружающим тканям и зрительному нерву. Исследование КТ проведено у 11 пациентов (12 глаз).

### **2.2.3. Аппараты, используемые для физиотерапевтического компонента традиционного метода лечения**

Для лечения использовали электрофорез с лекарственными препаратами на аппарате гальванизаторе (Поток-1 ГЭ 50-2, Россия, рег. №22023 ). Терапия с помощью прибора предполагает воздействие на организм человека постоянным (0,5 – 5 мА) током малого напряжения. Гальванизация способствует активизации кровотока и лимфотока в тканях, расширению сосудов, что благотворно сказывается на работе всего организма, повышается регенераторная функция.

Лекарственные препараты для электрофореза подбирались индивидуально для каждого пациента врачом-физиотерапевтом в зависимости от этиологии атрофического процесса в зрительном нерве и включали в себя эуфиллин, йодид калия, сульфат магния и др.

Магнитостимуляцию производилась на аппарате магнитостимуляции (МАГНИТ-медтеко, универсальный, Россия, рег. № 1106). Прибор работает от напряжения 220 Вт, выдает постоянный ток с импульсным магнитным полем, глубина модуляций – 100%, время процедуры 15 минут. Курс физиотерапевтического лечения в составе комплексной терапии длился в среднем  $8 \pm 1$  дней.

#### 2.2.4. Препараты, используемые для лекарственного компонента традиционного метода лечения

Курс лечения традиционным методом составлял в среднем  $8 \pm 1$  дней. Проводился в условиях стационара. Подбор препаратов для курса лечения и метода введения (внутривенный, внутримышечный, парабубарный) проводился с учетом индивидуальной переносимости и этиологической формы ЧАЗН. В лечении использовались антиоксиданты (Эмоксипин), ноотропы (Пирацетам), спазмолитик и ангиопротектор (Пентоксифиллин), витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>) и РР (Никотиновая кислота).

#### 2.2.5. Выбор оборудования для клинического исследования

Для нейромодуляции в настоящее время в Российской Федерации сертифицированы и используются системы, выпускаемые компанией «Medtronic» (США). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСЗ 2011/11151 от 6 декабря 2011 года. Система External neurostimulator 37022 включает в себя специальные программаторы пациента и врача (Рисунок 3 а,б), стимулятор (Рисунок 3 в), зарядное устройство и электроды Lead kit 3777-75 (Рисунок 4).



Рисунок 3 - Программатор врача (а), программатор пациента (б), стимулятор (в).

Электроды бывают разные: цилиндрические и плоские, 4-х, 6-ти и 8-контактные. Нами были выбраны 8-ми контактные цилиндрические электроды (Рисунок 4). Этот выбор, по нашим предварительным расчетам, объясняется возможностью воздействовать на большей продолжительности зрительного нерва вдоль его естественного хода в ограниченных условиях костной орбиты. Этот электрод позволяет проводить поступательные, возвратно-поступательные, чередующиеся серии импульсов в каждой из стимулируемых областей в сочетанном и переменном режимах воздействия, что значительно более эффективно по сравнению с воздействием, которое оказывается на ткани при использовании одиночных электродов. Применяемые электроды являются стерильными и одноразовыми.



Рисунок 4 - Цилиндрический 8-ми контактный электрод ( Medtronic, США).

В ходе изучения актуальности проблемы лечения атрофии зрительного нерва было изучено много научного материала, в котором подробно описывались методы имплантации различных проводниковых систем к зрительному нерву. В ходе этих работ проводились эксперименты как на кадаверном материале, так и на животных. В результате этих экспериментов было гистологически и инструментально доказано, что имплантация различных проводников и электродов к ЗН сопоставимо с ретробульбарной инъекцией. Нахождение различных проводниковых систем (ПС) в ретробульбарном

пространстве возможно без риска воспалительной реакции со стороны тканей орбиты. (Дугинов А. Г., Иойлева Е. Э., 2010). В связи с этим нами было принято решения перейти непосредственно к клинической части исследования.

Все пациенты контрольной группы проходили лечение в условиях стационара. Там же пациенты основной группы проходили комплексное обследование до, во время и после стимуляции. Нейромодуляцию ЗН осуществляли согласно разработанной нами методике и полученному патенту на метод лечения (Патент № 2620141 от 28.06.16). Имплантацию электродов производили в стерильных условиях операционной. Пациентам перед имплантацией специальной подготовки не проводилось.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Анализ однородности контрольной и основной групп

Для определения однородности основной и контрольной групп был произведен анализ по параметрам, представленным ниже.

#### 3.1.1. Однородность групп по полу

Ниже (Таблица 5) представлено распределение пациентов в группах по полу.

Таблица 5 - Распределение пациентов по полу

Пол	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% по столбцу	Количество	% по столбцу
ж	25	61,0%	24	61,5%
м	16	39,0%	15	38,5%
Всего	41	100,0%	39	100,0%

Для анализа однородности контрольной и основной групп по полу будем использовать критерий Хи-квадрат Пирсона (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты применения критерия Хи-квадрат Пирсона

	Значение	ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	,003 <sup>a</sup>	1	,959
Поправка на непрерывность <sup>b</sup>	,000	1	1,000
Количество допустимых наблюдений	80		
а. Для числа ячеек 0 (0,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число равно 15,11.			
b. Вычисляется только для таблицы 2x2			

По результатам критерия Хи-квадрат Пирсона значимых различий пациентов по полу в группах не выявлено ( $p = 0,959 > 0,05$ ), т.е. в контрольной и основной группах распределения пациентов по полу значимо не различаются.

**Вывод.** Группы пациентов однородны по полу.

### 3.1.2. Однородность групп по возрасту

Ниже (Рисунок 5) представлены гистограммы распределения возраста пациентов в группах. Распределение возраста в группах имеет достаточно симметричную форму. А также представлены (Рисунок 6) ящичные диаграммы возраста пациентов в группах. В основной группе имеются выбросы.

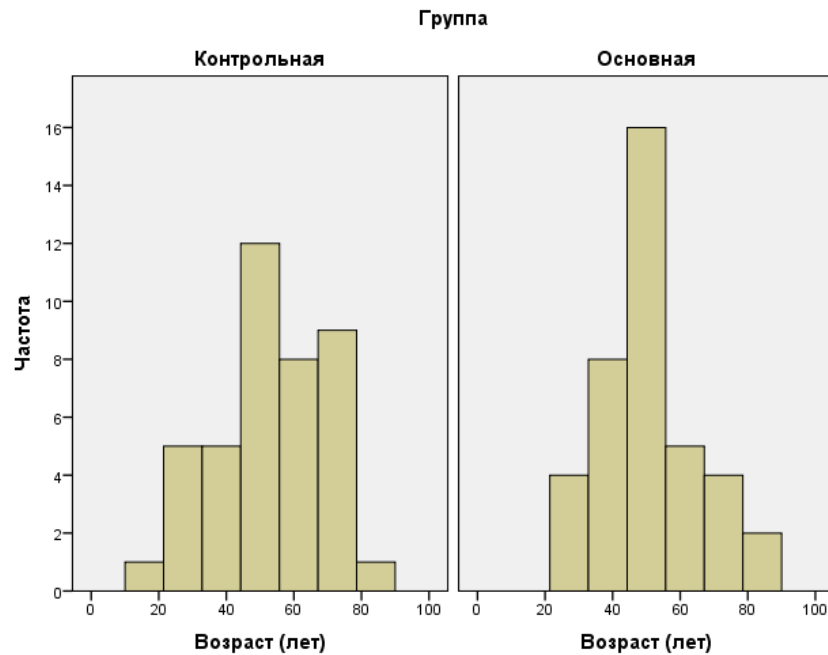


Рисунок 5 - Гистограммы распределения возраста пациентов в группах

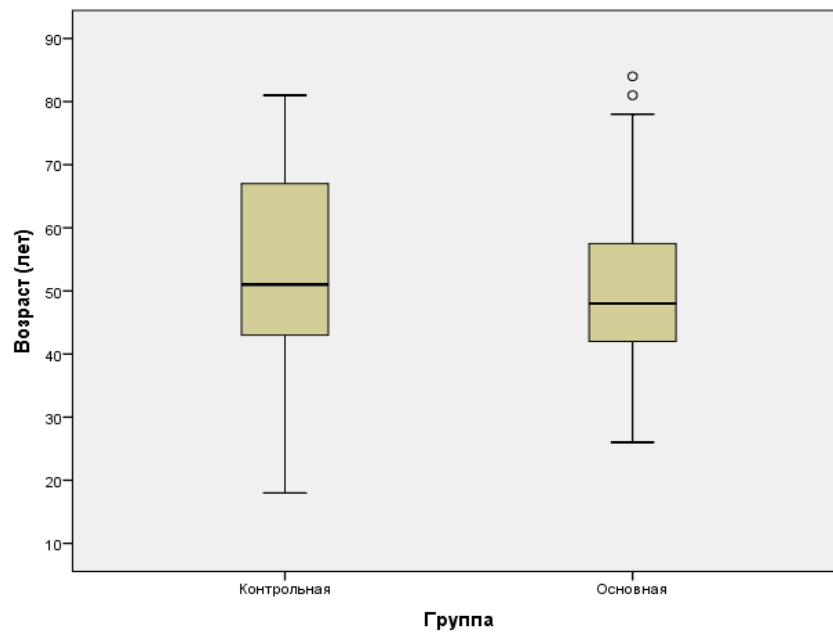


Рисунок 6 - Ящичные диаграммы возраста пациентов в группах

Для анализа однородности групп пациентов по возрасту необходимо проверить нормальность распределения возраста в группах (Таблица 7).

Таблица 7 - Проверка нормальности распределения возраста пациентов в группах

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>а</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Возраст (лет)	Контрольная	,091	41	,200*	,968	41	,286
	Основная	,131	39	,091	,959	39	,167
*. Это нижняя граница истинной значимости.							
а. Коррекция значимости Лильефорса							

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение возраста пациентов не противоречит нормальному закону (везде значимость превышает пороговый уровень 0,05). Следовательно, для анализа однородности групп пациентов по возрасту можно применить Т-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Таблица 8 - Результаты применения Т-критерия Стьюдента для независимых выборок

Критерий для независимых выборок									
	Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних						
	F	Знач.	T	ст.св.	Знач. (2-х сторонняя)	Разность средних	Стандартная ошибка разности	95% доверительный интервал для разности	
								Нижняя	Верхняя
Предполагаются равные дисперсии	1,367	,246	,993	78	,324	3,485	3,508	-3,499	10,469
Не предполагаются равные дисперсии			,996	77,686	,322	3,485	3,498	-3,480	10,449

Согласно таблице выше (Таблица 8) группы пациентов однородны по разбросу (по критерию Ливиня  $p = 0,246 > 0,05$ ). В предположении равных



дисперсий средний возраст пациентов в группах значимо не различается ( $p = 0,324 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы пациентов однородны по возрасту.

### 3.1.3. Однородность групп по продолжительности заболевания

Ниже (Рисунок 7) представлены гистограммы распределения глаз в группах по продолжительности заболевания. Распределение продолжительности заболевания в группах имеет асимметричную форму.

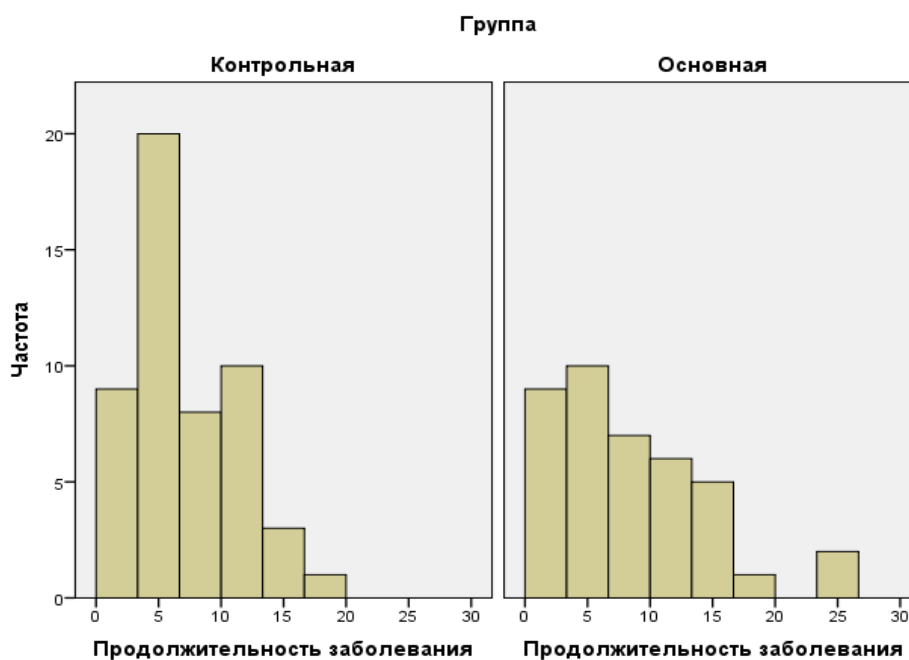


Рисунок 7 - Гистограммы распределения пациентов в группах по продолжительности заболевания

Ниже (Рисунок 8) представлены ящичные диаграммы длительности заболевания в группах. В группах имеются выбросы.

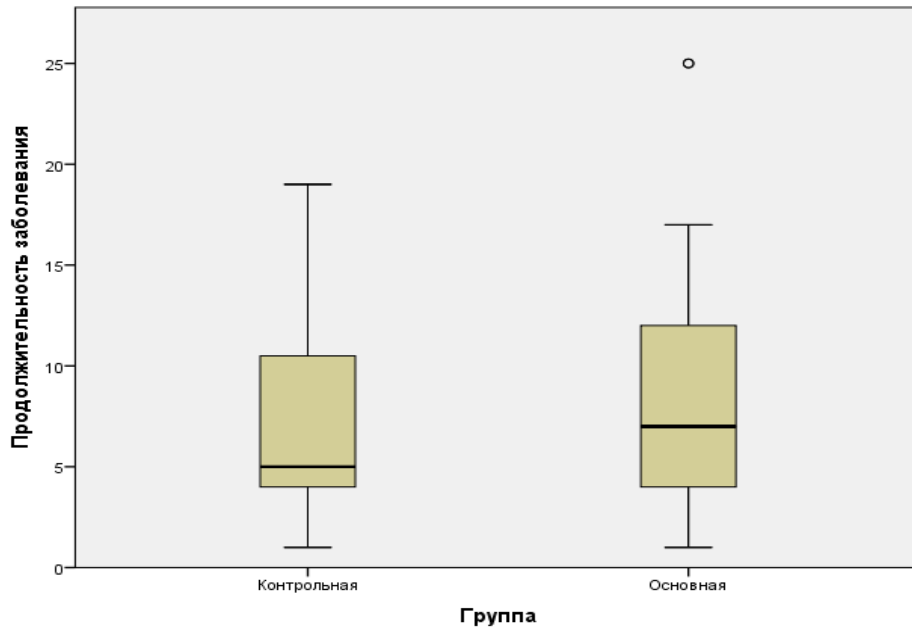


Рисунок 8 - Ящичные диаграммы длительности заболевания в группах

Для анализа однородности групп по продолжительности заболевания необходимо проверить нормальность распределения продолжительности заболевания в группах (Таблица 9).

Таблица 9 - Проверка нормальности распределения продолжительности заболевания в группах

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Продолжительность заболевания	Контрольная	,203	51	,000	,907	51	,001
	Основная	,147	40	,030	,892	40	,001

a. Коррекция значимости Лилефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение продолжительности заболевания противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для анализа однородности групп по продолжительности заболевания можно применить непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 10 - Результаты применения непараметрического критерия  
Манна-Уитни

Статистика	Продолжительность заболевания
U Манна-Уитни	907,500
W Вилкоксона	2233,500
Z	-,904
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,366

Согласно таблице выше (Таблица 10) медианные значения продолжительности заболевания в группах значимо не различаются ( $p = 0,375 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы однородны по продолжительности заболевания.

Описательные статистики продолжительности заболевания в группах представлены в таблице ниже (Таблица 11).

Таблица 11 - Описательные статистики продолжительности заболевания  
в группах

Статистика	Продолжительность заболевания	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	6,9	8,3
Стандартная ошибка среднего	,6	,9
Стандартное отклонение	4,2	6,0
Минимум	1,0	1,0
Максимум	19,0	25,0
Медиана	5,0	7,0
Процентиль 25	4,0	4,0
Процентиль 75	11,0	12,0
Количество	51	40

### 3.1.4. Однородность групп по остроте зрения до лечения

Все значения остроты зрения (ОЗ) до лечения были переведены в шкалу logMAR по формуле:

$$OZ_{\log MAR} = \log_{10} \frac{1}{OZ}$$

Логарифмическая шкала представляет собой арифметическую прогрессию с шагом 0,1 значений десятичного логарифма Минимального угла разрешения

(MAR – Minimum Angle of Resolution). Изменение величины logMAR между строками таблицы соответствует уменьшению угла в 2 раза через каждые 3 линии и в 10 раз – через 10 линий. Этот вид определения остроты зрения дает возможность заметить небольшие ее изменения, т.к. каждая строчка имеет одинаковое число опто типов (и, следовательно, одинаковые зрительные задачи) на каждой линии таблицы, содержит логичный набор букв и простое преобразование измерений остроты зрения на разных расстояниях, что делает возможным ее использование на любых дистанциях. Поэтому логарифмическая шкала сегодня стала международным стандартом определения остроты зрения.

Далее будут анализироваться данные остроты зрения, выраженные в шкале logMAR.

В таблице ниже (Таблица 12) представлено распределение в группах по остроте зрения до лечения.

Таблица 12 - Распределение в группах по остроте зрения до лечения

Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
,22	1	2,0%	0	0,0%
,30	4	7,8%	2	5,0%
,40	2	3,9%	3	7,5%
,52	5	9,8%	2	5,0%
,70	4	7,8%	5	12,5%
,82	3	5,9%	0	0,0%
1,00	10	19,6%	1	2,5%
1,05	0	0,0%	1	2,5%
1,22	0	0,0%	1	2,5%
1,30	10	19,6%	13	32,5%
1,40	1	2,0%	2	5,0%
1,52	0	0,0%	1	2,5%
1,70	11	21,6%	9	22,5%
Всего	51	100,0%	40	100,0%

Графическое изображение количества случаев с различной остротой зрения до лечения представлено на рисунке ниже (Рисунок 9).

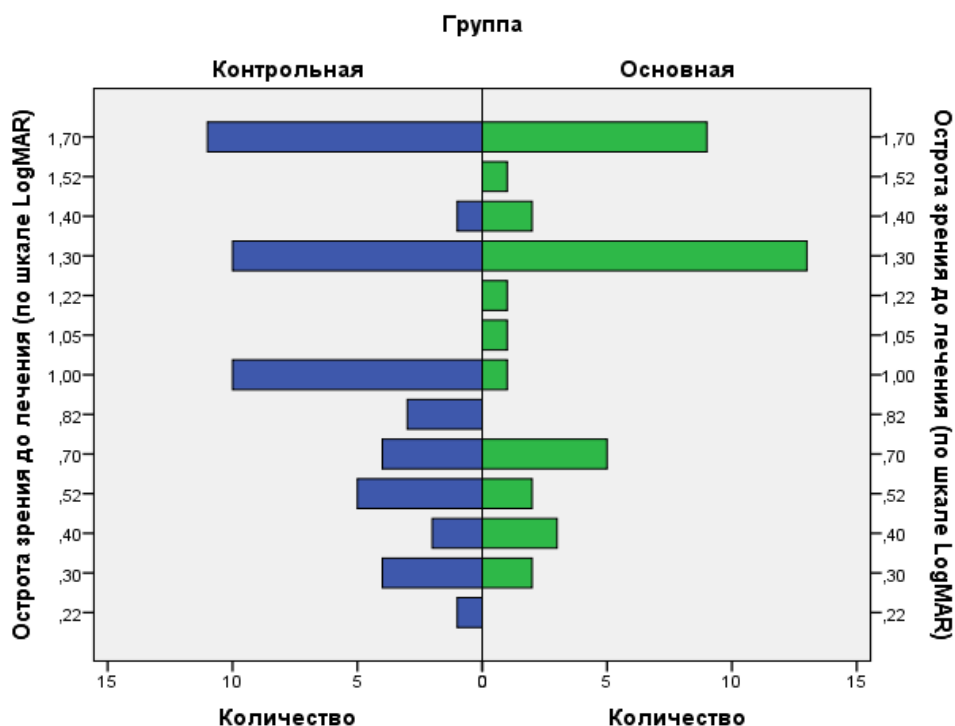


Рисунок 9 - Распределение случаев с различной остротой зрения до лечения в группах

Сравним однородность распределений остроты зрения в группах с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Таблица 13 - Результаты применения непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова

Сводка критерия Колмогорова-Смирнова для независимых выборок		
Всего		91
Наибольшие экстремальные расхождения	Абсолютная	,244
	Положительные	,244
	Отрицательные	,000
Статистика критерия		1,154
Асимптотическая значимость (2-сторонний критерий)		,140

Согласно таблице выше (Таблица 13) распределения остроты зрения до лечения в группах значимо не различаются ( $p = 0,140 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы однородны по остроте зрения до начала лечения.

Описательные статистики остроты зрения до лечения в группах представлены в таблице ниже (Таблица 14).

Таблица 14- Описательные статистики остроты зрения в группах до лечения

Статистика	Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	1,04	1,15
Стандартная ошибка среднего	0,07	0,07
Стандартное отклонение	0,47	0,46
Минимум	0,22	0,30
Максимум	1,70	1,70
Медиана	1,00	1,30
Процентиль 25	0,70	0,70
Процентиль 75	1,30	1,46
Количество	51	40

### 3.1.5. Однородность групп по количеству относительных скотом

#### I (первого) порядка до лечения

В таблице ниже (Таблица 15) представлено распределение в группах по количеству относительных скотом I порядка до лечения.

Таблица 15 - Распределение в группах по количеству относительных скотом I порядка до лечения

Относительные скотомы I порядка до лечения	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
0	6	11,8%	4	10,0%
1	5	9,8%	4	10,0%
2	3	5,9%	2	5,0%
3	3	5,9%	4	10,0%
4	3	5,9%	3	7,5%
5	1	2,0%	3	7,5%
6	3	5,9%	2	5,0%
7	7	13,7%	6	15,0%
9	2	3,9%	1	2,5%
11	4	7,8%	2	5,0%
12	1	2,0%	1	2,5%
14	2	3,9%	2	5,0%
15	2	3,9%	0	0,0%
17	1	2,0%	0	0,0%
20	1	2,0%	1	2,5%
24	1	2,0%	1	2,5%
25	1	2,0%	0	0,0%
28	5	9,8%	4	10,0%
Всего	51	100,0%	40	100,0%

Графическое изображение количества относительных скотом I порядка до лечения представлено на рисунке ниже (Рисунок 10).

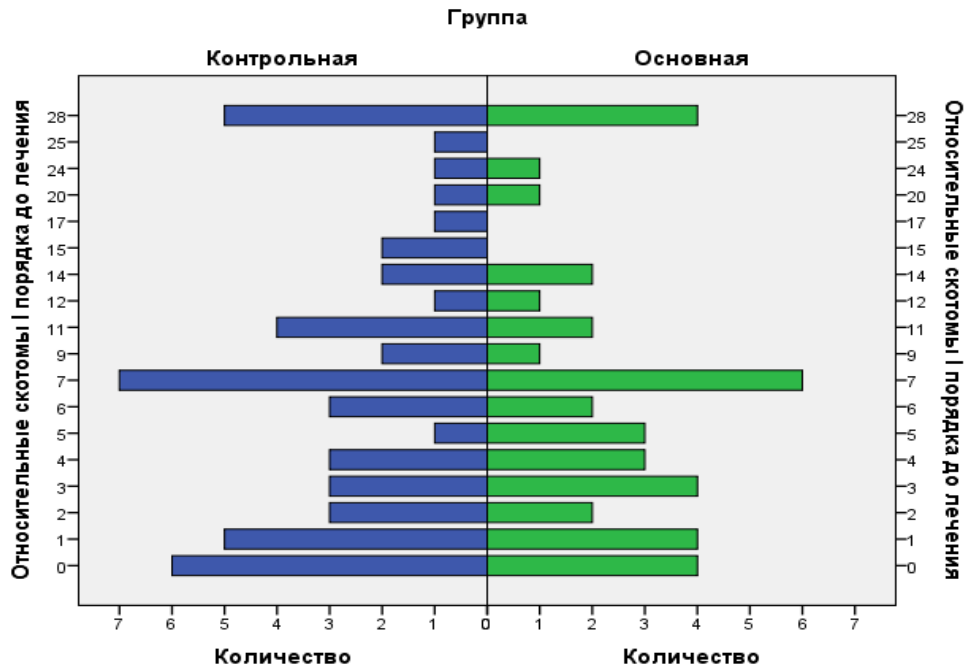


Рисунок 10 - Распределение случаев с различным числом относительных скотом I порядка до лечения в группах

Сравним однородность распределений числа относительных скотом I порядка до лечения в группах с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Таблица 16 - Результаты применения непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова

Сводка критерия Колмогорова-Смирнова для независимых выборок		
Всего		91
Наибольшие экстремальные расхождения	Абсолютная	,092
	Положительные	,025
	Отрицательные	-,092
Статистика критерия		,436
Асимптотическая значимость (2-сторонний критерий)		,991

Согласно таблице выше (Таблица 16) распределения числа относительных скотом I порядка до лечения в группах значимо не различаются ( $p = 0,991 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы однородны по числу относительных скотом I порядка до лечения.

Описательные статистики числа относительных скотом I порядка до лечения в группах представлены в таблице ниже (Таблица 17).

Таблица 17 - Описательные статистики числа относительных скотом I порядка до лечения

Статистика	Относительные скотомы I порядка до лечения	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	9,1	8,2
Стандартная ошибка среднего	1,2	1,3
Стандартное отклонение	8,7	8,5
Минимум	0,0	0,0
Максимум	28,0	28,0
Медиана	7,0	5,5
Процентиль 25	2,0	2,5
Процентиль 75	14,0	11,0
Количество	51	40

### 3.1.6. Однородность групп по количеству относительных скотом II (второго) порядка до лечения

В таблице ниже (Таблица 18) представлено распределение в группах по количеству относительных скотом II порядка до лечения.

Таблица 18 - Распределение в группах по количеству относительных скотом II порядка до лечения

Относительные скотомы II порядка до лечения	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
0	4	7,8%	3	7,5%
1	5	9,8%	3	7,5%
2	5	9,8%	5	12,5%
3	4	7,8%	4	10,0%
4	4	7,8%	5	12,5%
5	3	5,9%	3	7,5%
6	2	3,9%	1	2,5%
7	1	2,0%	1	2,5%
8	2	3,9%	2	5,0%
9	6	11,8%	4	10,0%
12	1	2,0%	1	2,5%
14	2	3,9%	0	0,0%
15	2	3,9%	1	2,5%
18	1	2,0%	1	2,5%



Относительные скотомы II порядка до лечения	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
19	3	5,9%	2	5,0%
21	1	2,0%	1	2,5%
26	1	2,0%	0	0,0%
30	3	5,9%	2	5,0%
33	1	2,0%	0	0,0%
36	0	0,0%	1	2,5%
Всего	51	100,0%	40	100,0%

Графическое изображение количества относительных скотом II порядка до лечения представлено на рисунке ниже (Рисунок 11).

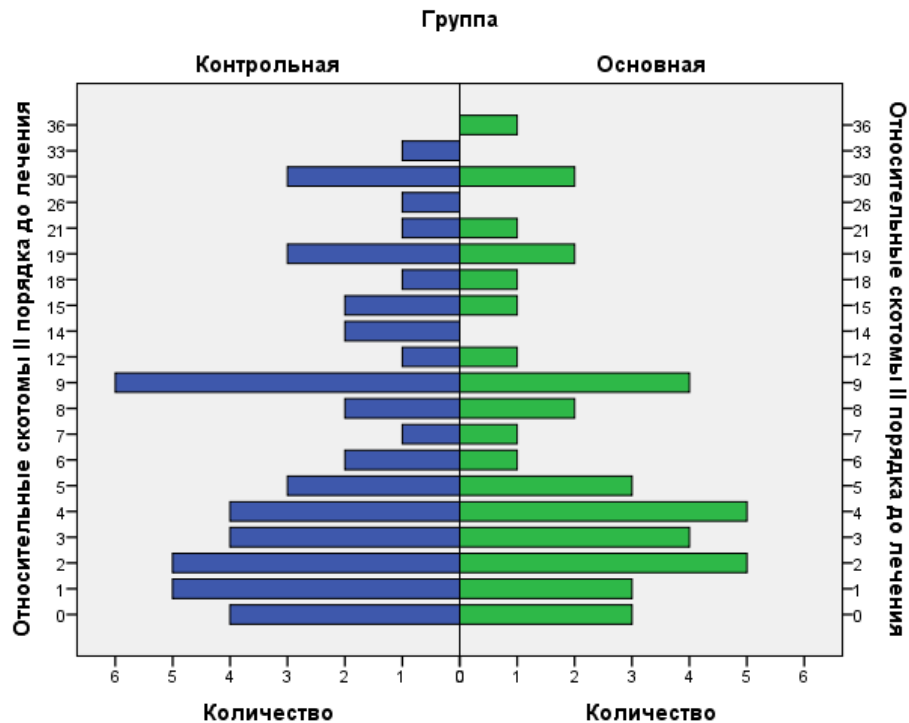


Рисунок 11 - Распределение случаев с различным числом относительных скотом I порядка до лечения в группах

Сравним однородность распределений числа относительных скотом II порядка до лечения в группах с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Таблица 19 - Результаты применения непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова

Сводка критерия Колмогорова-Смирнова для независимых выборок		
Всего		91
Наибольшие экстремальные расхождения	Абсолютная	,087
	Положительные	,026
	Отрицательные	-,087
Статистика критерия		,411
Асимптотическая значимость (2-сторонний критерий)		,996

Согласно таблице выше (Таблица 19) распределения числа относительных скотом II порядка до лечения в группах значимо не различаются ( $p = 0,996 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы однородны по числу относительных скотом II порядка до лечения.

Описательные статистики числа относительных скотом II порядка до лечения в группах представлены в таблице ниже (Таблица 20).

Таблица 20 - Описательные статистики относительных скотом II порядка в группах до лечения

Статистика	Относительные скотомы II порядка до лечения	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	9,1	8,1
Стандартная ошибка среднего	1,3	1,4
Стандартное отклонение	9,0	8,9
Минимум	0,0	0,0
Максимум	33,0	36,0
Медиана	6,0	4,5
Процентиль 25	2,0	2,0
Процентиль 75	14,0	9,0
Количество	51	40

### 3.1.7. Однородность групп по количеству абсолютных скотом до лечения

Ниже (Рисунок 12) представлены гистограммы распределения количества абсолютных скотом в группах до лечения. Распределение количества абсолютных скотом в группах имеет асимметричную форму.

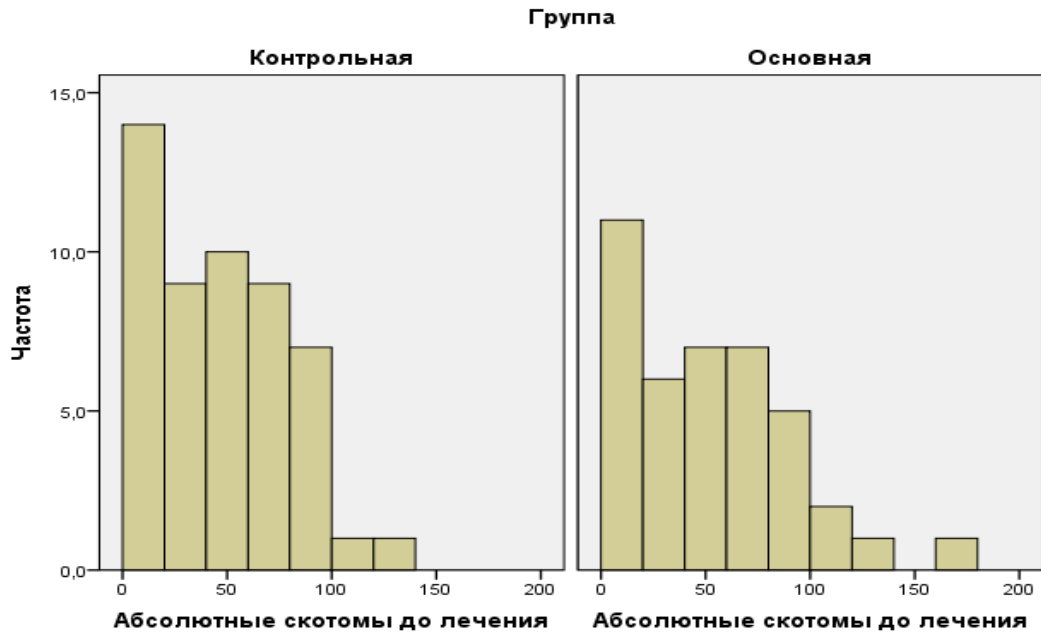


Рисунок 12 - Гистограммы распределения количества абсолютных скотом в группах до лечения

Ниже (Рисунок 13) представлены ящичные диаграммы распределения количества абсолютных скотом в группах до лечения. Выбросов в группах не наблюдается.

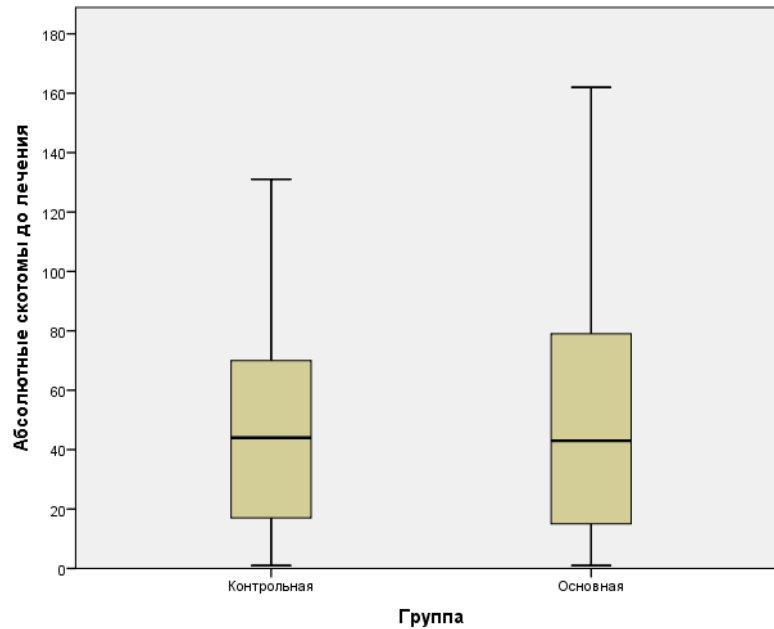


Рисунок 13 - Ящичные диаграммы количества абсолютных скотом в группах до лечения

Для анализа однородности групп по количеству абсолютных скотом до лечения необходимо проверить нормальность распределения количества абсолютных скотом в группах (Таблица 21).

Таблица 21- Проверка нормальности распределения количества абсолютных скотом в группах до лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Абсолютные скотомы до лечения	Контрольная	,133	51	,025	,943	51	,016
	Основная	,137	40	,056	,925	40	,011
a. Коррекция значимости Лильефорса							

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в контрольной группе распределение противоречит нормальному закону (по каждому критерию значимость ниже порогового уровня 0,05). В основной группе результаты критериев приводят к разным результатам: по критерию Колмогорова-Смирнова распределение можно считать нормальным ( $p = 0,056 > 0,05$ ), по критерию Шапиро-Уилка распределение противоречит нормальному закону ( $p = 0,011 < 0,05$ ). Но неоднозначность вывода о форме распределения в основной группе не является проблемой, т.к. ненормальность распределения в контрольной группе диктует выбор дальнейшего критерия анализа однородности групп. Будем использовать непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 22 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистика	Абсолютные скотомы до лечения
U Манна-Уитни	977,500
W Вилкоксона	2303,500
Z	-,340
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,734

Согласно таблице выше (Таблица 22) медианные значения числа абсолютных скотом в группах значимо не различаются ( $p = 0,734 > 0,05$ ).

**Вывод.** Группы однородны по количеству абсолютных скотом до лечения.

Описательные статистики числа абсолютных скотом в группах представлены в таблице ниже (Таблица 23).

Таблица 23 - Описательные статистики числа абсолютных скотом в группах до лечения

Статистика	Абсолютные скотомы до лечения	
	Контрольная группа	Основная группа
П-Среднее значение	45,6	50,7
Стандартная ошибка среднего	4,5	6,1
Стандартное отклонение	31,9	38,9
Минимум	1,0	1,0
Максимум	131,0	162,0
Медиана	44,0	43,0
Процентиль 25	17,0	15,0
Процентиль 75	73,0	79,0
Количество	51	40

### 3.1.8. Однородность групп по амплитуде п-ЗВП до лечения

Ниже (Рисунок 14) представлены гистограммы распределения амплитуды в группах до лечения. Распределение амплитуды в группах имеет асимметричную форму.

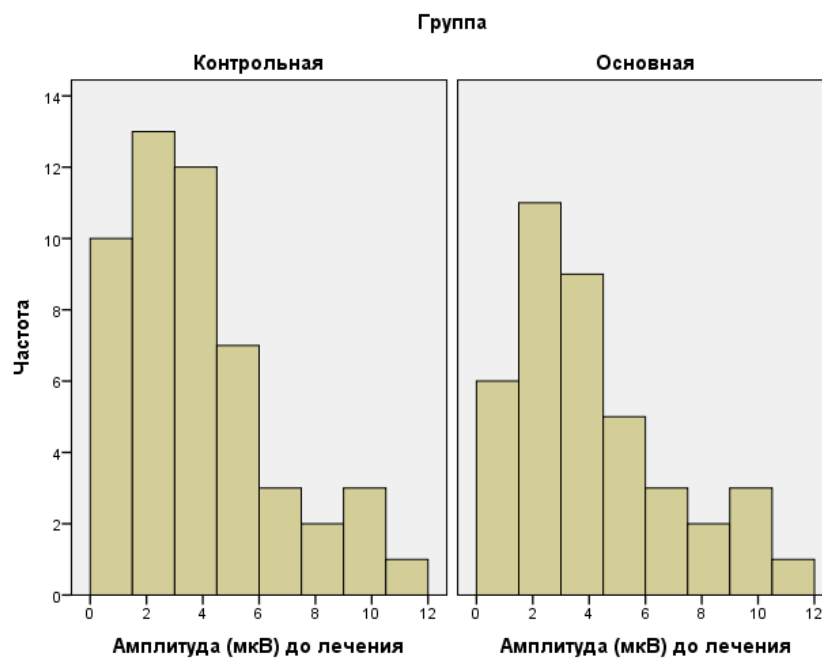


Рисунок 14 - Гистограммы распределения амплитуды п-ЗВП в группах до лечения

Ниже (Рисунок 15) представлены ящичные диаграммы амплитуды в группах до лечения. В контрольной группе имеется выброс.

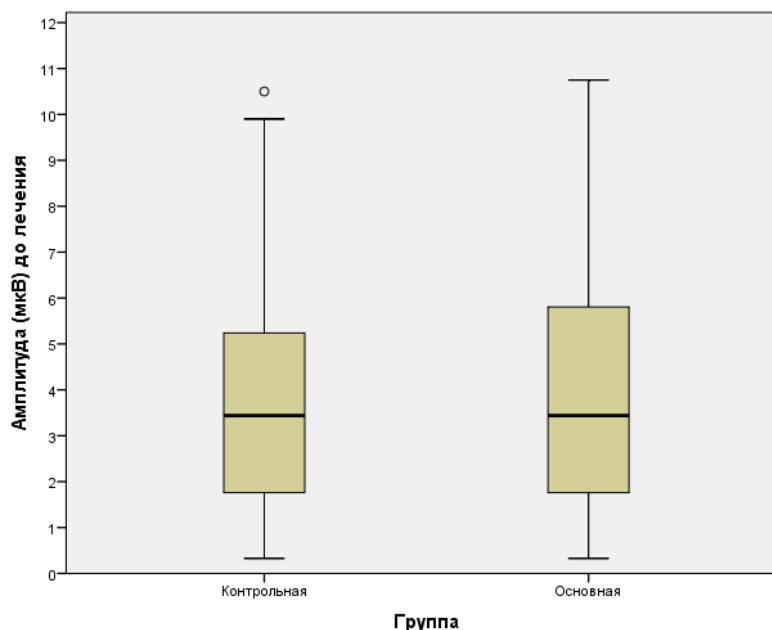


Рисунок 15 - Ящичные диаграммы амплитуды п-ЗВП в группах до лечения

Для анализа однородности групп по амплитуде до лечения необходимо проверить нормальность распределения амплитуды в группах (Таблица 24).

Таблица 24 - Проверка нормальности распределения амплитуды п-ЗВП до лечения в группах

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>а</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Амплитуда (мкВ) до лечения	Контрольная	,128	51	,035	,920	51	,002
	Основная	,155	40	,016	,915	40	,005

а. Коррекция значимости Лильефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение амплитуды до лечения противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для анализа однородности групп по амплитуде до лечения можно применить непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 25 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистика	Амплитуда до лечения
U Манна-Уитни	987,500
W Вилкоксона	2313,500
Z	-,260
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,795

Согласно таблице выше (Таблица 25) медианные значения амплитуды до лечения в группах значимо не различаются ( $p = 0,795 > 0,05$ ).

**Вывод.** До лечения группы однородны по амплитуде.

Описательные статистики амплитуды до лечения в группах представлены в таблице ниже (Таблица 26).

Таблица 26 - Описательные статистики амплитуды п-ЗВП до лечения в группах

Статистика	Амплитуда (мкВ) до лечения	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	3,829	4,053
Стандартная ошибка среднего	0,374	0,452
Стандартное отклонение	2,669	2,856
Минимум	0,327	0,327
Максимум	10,500	10,750
Медиана	3,440	3,440
Процентиль 25	1,740	1,760
Процентиль 75	5,370	5,805
Количество	51	40

### 3.1.9. Однородность групп по латентности п-ЗВП до лечения

Ниже (Рисунок 16) представлены гистограммы распределения латентности в группах до лечения. Распределение латентности в группах имеет асимметричную форму.

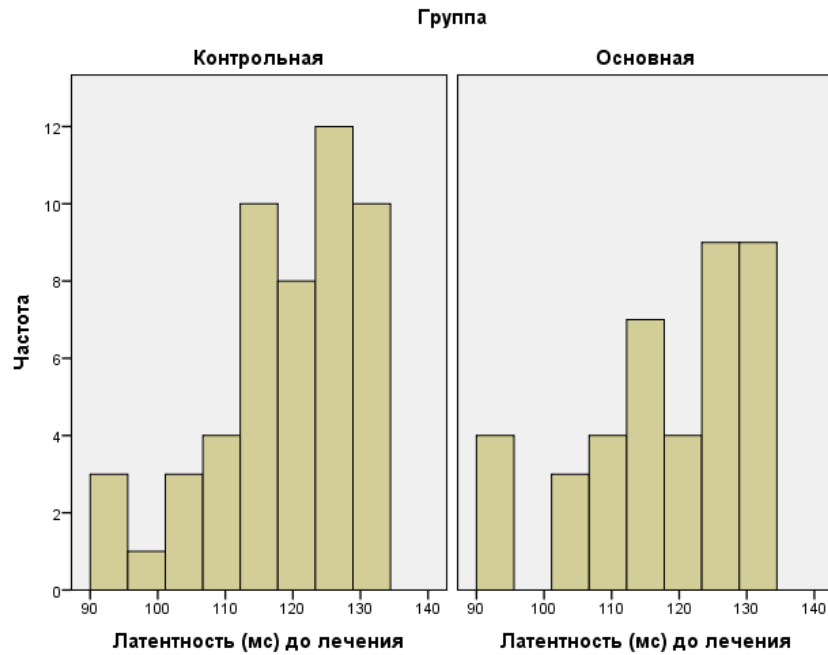


Рисунок 16 - Гистограммы распределения латентности п-ЗВП в группах до лечения

Ниже (Рисунок 17) представлены ящичные диаграммы латентности в группах до лечения. В контрольной группе имеется выброс.

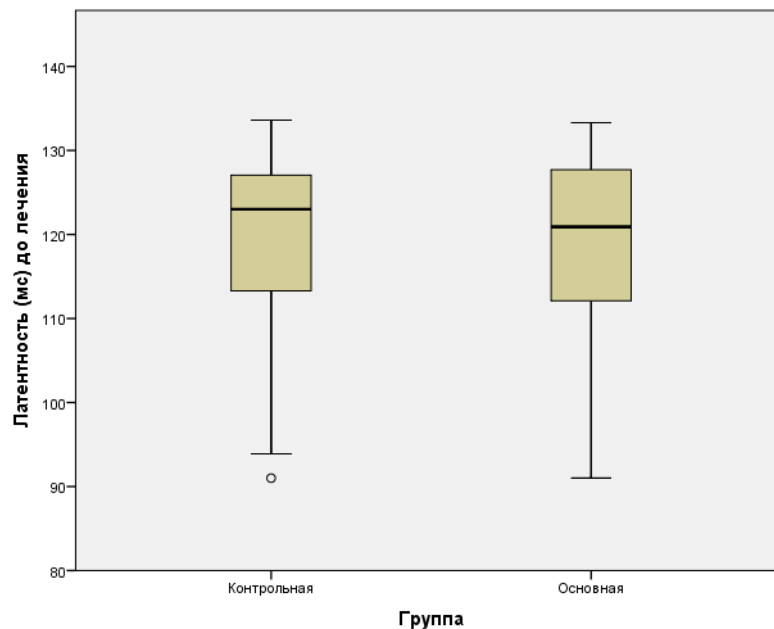


Рисунок 17 - Ящичные диаграммы латентности п-ЗВП в группах до лечения

Для анализа однородности групп по латентности до лечения необходимо проверить нормальность распределения латентности в группах (Таблица 27).



Таблица 27 - Проверка нормальности распределения латентности п-ЗВП до лечения в группах

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Латентность (мс) до лечения	Контрольная	,154	51	,004	,915	51	,001
	Основная	,156	40	,016	,905	40	,003
а. Коррекция значимости Лильефорса							

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение латентности до лечения противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для анализа однородности групп по латентности до лечения можно применить непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 28 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистика	Латентность до лечения
U Манна-Уитни	1005,500
W Вилкоксона	1825,500
Z	-,116
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,908

Согласно таблице выше (Таблица 28) медианные значения латентности до лечения в группах значимо не различаются ( $p = 0,908 > 0,05$ ).

**Вывод.** До лечения группы однородны по латентности.

Описательные статистики латентности в группах до лечения представлены в таблице ниже (Таблица 29).

Таблица 29 - Описательные статистики латентности п-ЗВП в группах до лечения

Статистика	Латентность (мс) до лечения	
	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	119,0	118,4
Стандартная ошибка среднего	1,5	1,9
Стандартное отклонение	10,8	11,7
Минимум	91,0	91,0
Максимум	133,6	133,3
Медиана	123,0	120,9
Процентиль 25	113,3	112,1
Процентиль 75	127,4	127,7
Количество	51	40

### 3.2. Методика нейромодуляции зрительного нерва

Методика состоит из 2 этапов: первый - имплантация электродов, и второй - подключение электродов к генератору импульсов.

*Первый этап.* Обработка операционного поля стандартная. Ретробульбарная анестезия 2% раствором лидокаина. Через проколы в коже путем раздвигания тканей специальной иглой - направителем (троакаром) вводят 2 электрода. Один электрод продвигают по нижне-наружному сектору орбиты до его сближения со зрительным нервом без контакта с его оболочками, но не далее 5-10 мм от него (Рисунок 18). Вторым электрод размещают подкожно в височной области в тригеминальной зоне (Рисунок 19, 20).

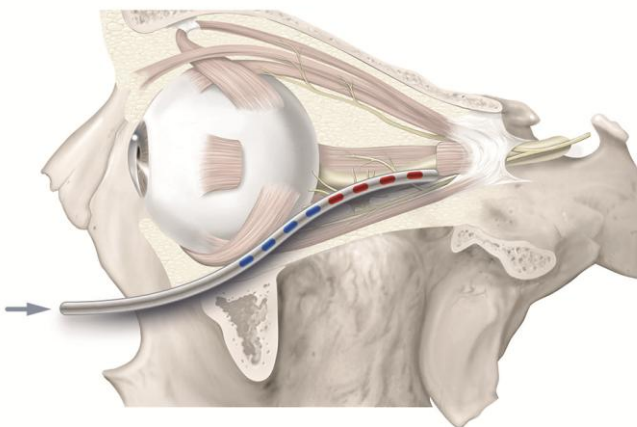


Рисунок 18 - Положение 1 электрода.

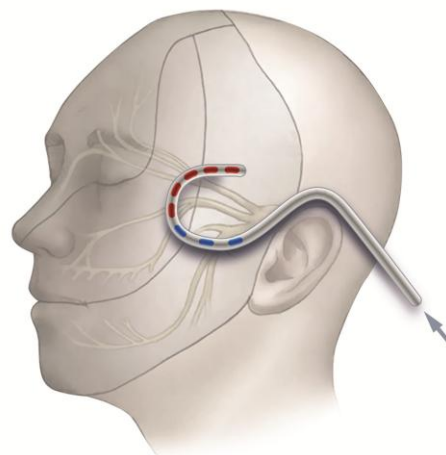


Рисунок 19 - Положение 2 электрода.

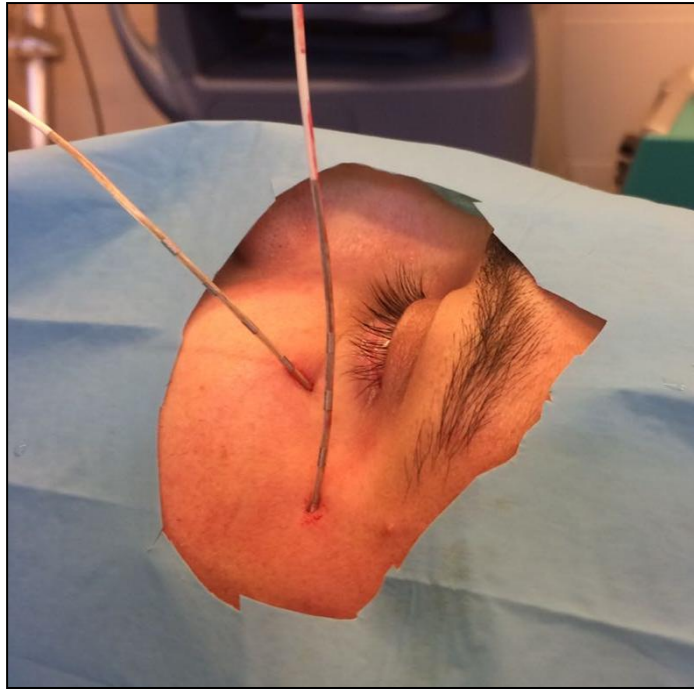


Рисунок 20 – Операционная, вид пациента с имплантированными электродами.

*Второй этап.* Наружные концы электродов закрепляют на поверхности кожи (Рисунок 21). Электроды через переходник (Рисунок 22) подключаются к генератору электроимпульсов. Переходник фиксируется в удобном для пациента месте, например, на плече соответствующей стороны или задней поверхности спины (Рисунок 23, 24).



Рисунок 21 – Операционная, вид пациента с закрепленными на коже электродами.



Рисунок 22 - Подключение электродов к переходнику.



Рисунок 23 - Фиксация переходника на плече пациента.



Рисунок 24 - Вид пациента со всеми фиксированными элементами системы стимуляции.

Контроль расположения электродов относительно глазного яблока и зрительного нерва проводили почти у всех пациентов на рентгеновском оборудовании – С-дуга (Рисунок 25 а,б), из них у 11 пациентов на 3D компьютерном томографе (Рисунок 26 а,б).



Рисунок 25 а - Исследование (С –дуга) пациента в ходе имплантации электродов.

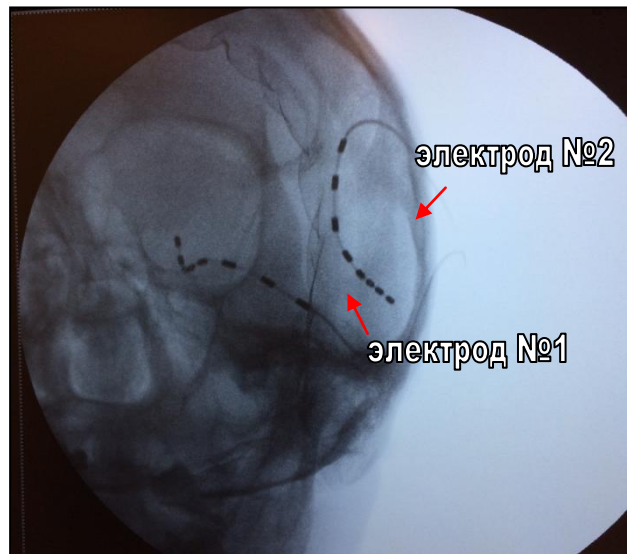


Рисунок 25 б - Рентгеновский снимок пациента с имплантированными электродами (С-дуга).

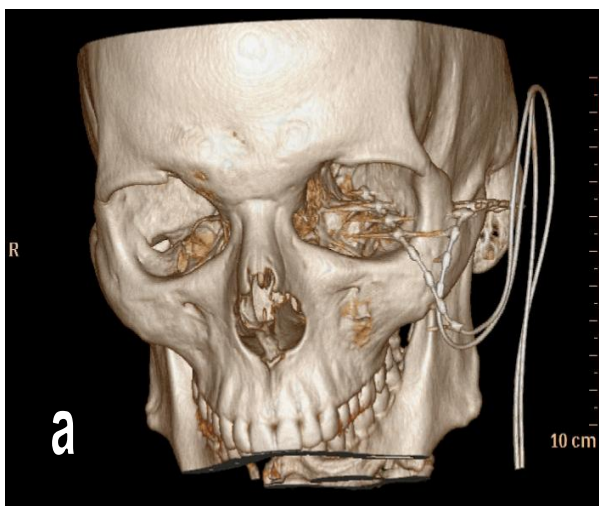


Рисунок 26 а,б - 3D компьютерная томография пациента с имплантированными электродами.

Воздействие осуществляют биполярным импульсным током. Выбор конкретных параметров воздействия осуществляется врачом из пакета режимов и программ стимуляции, представленных в электростимулирующем устройстве, и обусловлен индивидуальной переносимостью, отсутствием болевого синдрома у пациентов, и возможностью совмещать процесс лечения с

двигательной активностью и зрительными нагрузками. Частота импульсов составляла 60 Гц, ширина импульса 240 мс, амплитуда 0,8 Вт.

В процессе воздействия пациент имеет возможность выбирать интенсивность стимуляции из режимов выбранной ему программы в зависимости от ощущений или появления неприятных фосфенов или болевого синдрома. Так же пациент имеет возможность отключить прибор. Это реализуется за счет дистанционного управления генератора, в который включены функции переключения набора программ электростимуляции. Каждая программа включает различные сочетания характеристик терапевтического воздействия электрическим током. Важно отметить, что возможность переключения программ самим пациентом происходит только при тесном контакте корпусов устройств (программер пациента и стимулятор). Эта опция заложена производителем, и служит для безопасности работы в выбранном режиме от случайных нажатий кнопки или детей.

Одной из важных особенностей метода является непрерывность электростимуляции в течение 24 часов на протяжении не менее 8 дней.

### 3.3. Клинико-функциональные результаты сразу после лечения

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение **остроты зрения** и проверить эти изменения на нормальность распределения в каждой группе.

Изменение остроты зрения рассчитывается по формуле:

$$\Delta OC = \log_{10} \frac{1}{OC_{\text{после лечения}}} - \log_{10} \frac{1}{OC_{\text{до лечения}}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений остроты зрения сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 30).

Таблица 30 - Проверка нормальности распределения изменений остроты зрения в группах сразу после лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>а</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Изменение остроты зрения сразу после лечения (по шкале logMAR)	Контрольная	,230	51	,000	,921	51	,002
	Основная	,173	40	,004	,936	40	,026

а. Коррекция значимости Лильефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение изменений остроты зрения противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для оценки эффекта сразу после лечения в группах можно применить непараметрический критерий Вилкоксона.

Таблица 31 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR) - Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)
Контрольная	Z	-5,970
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,253
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000

а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 31) значимый эффект сразу после лечения обнаружен как в контрольной ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группах ( $p = 0,000 < 0,05$ ). Медианные значения изменения остроты зрения (Таблица ) значимо отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах.

Для сравнения величины эффекта в группах воспользуемся непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений остроты зрения в каждой из групп).



Таблица 32 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR) - Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)
Контрольная	Z	-5,970
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,253
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000

а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 32) обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений остроты зрения) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,047 < 0,05$ ).

Ящичные диаграммы изменений остроты зрения сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 27).

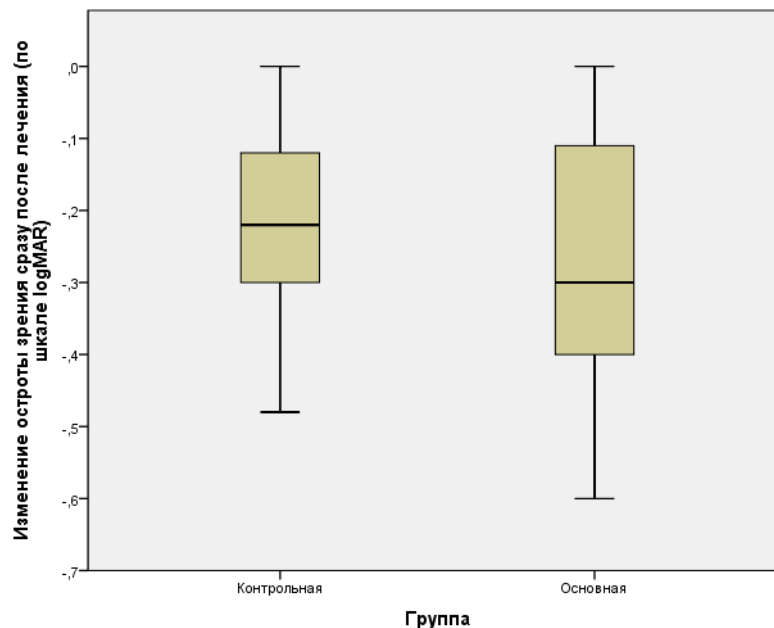


Рисунок 27 - Ящичные диаграммы изменений остроты зрения сразу после лечения

Описательные статистики изменений остроты зрения в группах представлены в таблице ниже (Таблица 33).

Таблица 33 - Описательные статистики изменений остроты зрения в группах (по шкале logMAR)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-0,21	-0,28	-0,07 (33,33%)
Стандартная ошибка среднего	0,02	0,03	—
Стандартное отклонение	0,12	0,17	—
Минимум	-0,48	-0,60	—
Максимум	0,00	0,00	—
Медиана	-0,22	-0,30	-0,08 (36,36%)
Процентиль 25	-0,30	-0,40	—
Процентиль 75	-0,12	-0,11	—
Количество	51	40	—

**Вывод.** В контрольной группе в половине случаев острота зрения по шкале logMAR понизилась на 0,22 и более единиц, тогда как в основной группе в половине случаев острота зрения по шкале logMAR понизилась на 0,3 и более единиц. В половине случаев разница в снижении остроты зрения по шкале logMAR в группах составила не менее 0,08 единиц, то есть показатели остроты зрения сразу после лечения в основной группе лучше, чем в контрольной на 36,36%.

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение числа *относительных скотом первого порядка* и проверить эти изменения на нормальность распределения.

Изменение числа относительных скотом первого порядка рассчитывается по формуле:

$$\Delta Sk = Sk_{\text{сразу после лечения}} - Sk_{\text{до лечения}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений числа относительных скотом первого порядка сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 34).

Таблица 34 - Проверка нормальности распределения изменения числа относительных скотом первого порядка в группах сразу после лечения

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR) - Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)
Контрольная	Z	-5,970
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,253
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона		

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в основной группе распределение изменений числа абсолютных скотом не противоречит нормальному закону (значимость выше порогового уровня 0,05). В контрольной группе критерии дают противоречивые результаты: по критерию Колмогорова-Смирнова  $p \geq 0,200 > 0,05$  – распределение можно считать нормальным, по критерию Шапиро-Уилка  $p = 0,032 < 0,05$  – распределение противоречит нормальному закону. Раз хотя бы один из критериев указал на ненормальность распределения, будем считать, что изменение числа относительных скотом первого порядка в контрольной группе имеет ненормальное распределение. Тогда для оценки эффекта сразу после лечения в группах будем использовать непараметрический критерий Вилкоксона.

Таблица 35 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR) - Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)
Контрольная	Z	-5,970
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,253
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона		

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 35) в контрольной группе обнаружен значимый эффект сразу после лечения ( $p = 0,027$

$< 0,05$ ), тогда как в основной группе никакого значимого эффекта сразу после лечения не обнаружено ( $p = 0,107 > 0,05$ ).

Сравним эффекты в группах с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений числа относительных скотом первого порядка в контрольной группе).

Таблица 36 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR) - Острота зрения до лечения (по шкале LogMAR)
Контрольная	Z	-5,970
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,253
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000

а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни не (Таблица 36) обнаружено статистически значимых различий эффектов (медиан изменений числа относительных скотом первого порядка) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,797 > 0,05$ ).

Таким образом, противоречий не наблюдается, тем более, что по критерию Вилкоксона (Таблица 35) в контрольной группе на уровне значимости 0,01 значимого эффекта также не обнаружено ( $p = 0,027 > 0,01$ ).

**Вывод.** Сразу после лечения никакого значимого эффекта в изменении числа относительных скотом I порядка ни в контрольной группе, ни в основной группе не обнаружено. Полученные результаты могут быть объяснены переходом абсолютных скотом в относительные скотомы разного порядка, что не может служить клинически значимым эффектом для оценки лечения.

Ящичные диаграммы изменений числа относительных скотом первого порядка сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 28).

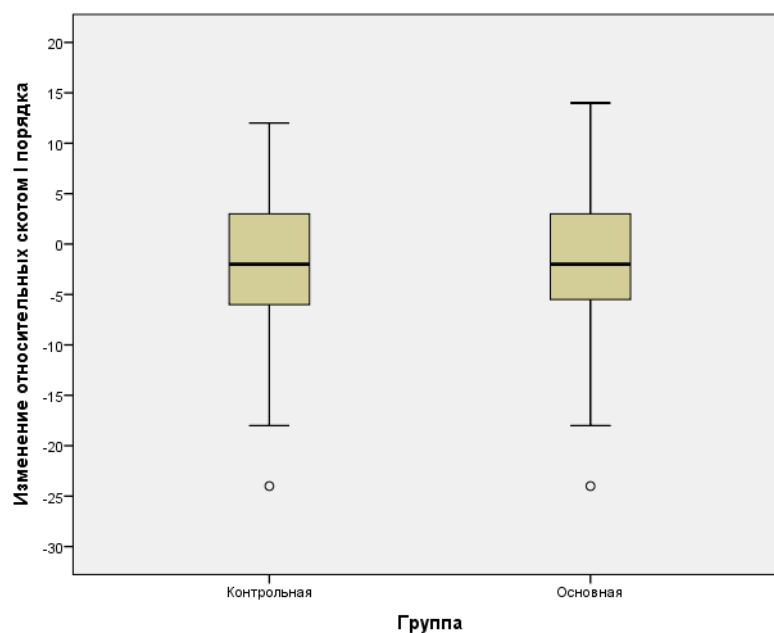


Рисунок 28 - Ящичные диаграммы изменений числа относительных скотом первого порядка в группах сразу после лечения

Описательные статистики изменений числа относительных скотом первого порядка в группах представлены в таблице ниже (Таблица 37).

Таблица 37 - Описательные статистики изменений числа относительных скотом первого порядка в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-2,4	-1,8	0,6 (25%)
Стандартная ошибка среднего	0,9	1,1	—
Стандартное отклонение	6,8	7,2	—
Минимум	-24,0	-24,0	—
Максимум	12,0	14,0	—
Медиана	-2,0	-2,0	0 (0%)
Процентиль 25	-6,0	-5,5	—
Процентиль 75	3,0	3,0	—
Количество	51	40	—

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение числа *относительных скотом второго порядка* и проверить эти изменения на нормальность распределения.

Изменение числа относительных скотом второго порядка рассчитывается по формуле:

$$\Delta Sk = Sk_{\text{сразу после лечения}} - Sk_{\text{до лечения}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений числа относительных скотом второго порядка сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 38).

Таблица 38 - Проверка нормальности распределения изменения числа относительных скотом второго порядка в группах сразу после лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Изменение числа относительных скотом второго порядка сразу после лечения	Контрольная	,192	51	,000	,861	51	,000
	Основная	,231	40	,000	,811	40	,000

a. Коррекция значимости Лильефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение изменений числа относительных скотом второго порядка противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для оценки эффекта сразу после лечения в группах можно применить непараметрический критерий Вилкоксона.

Таблица 39 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>a</sup>		
Группа		Относительные скотомы II порядка сразу после лечения - Относительные скотомы II порядка до лечения
Контрольная	Z	-1,821
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,069
Основная	Z	-,799
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,425

a. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 39) значимого эффекта сразу после лечения ни в контрольной ( $p = 0,069 > 0,05$ ), ни в

основной группам ( $p = 0,425 > 0,05$ ) не обнаружено. Медианные значения изменения числа относительных скотом второго порядка значимо не отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах.

Для иллюстрации отсутствия эффекта в группах воспользуемся непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений числа относительных скотом второго порядка в каждой из групп) (Таблица 40).

Таблица 40 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

	Изменение числа относительных скотом второго порядка сразу после лечения
U Манна-Уитни	959,000
W Вилкоксона	2285,000
Z	-,492
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,622

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 40) не обнаружено статистически значимых различий эффектов (медиан изменений числа относительных скотом второго порядка) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,622 > 0,05$ ).

**Вывод.** Сразу после лечения никакого значимого эффекта в изменении числа относительных скотом II порядка ни в контрольной группе, ни в основной не обнаружено. Полученные результаты могут быть объяснены переходом абсолютных скотом с относительные скотомы разного порядка, что не может служить клинически значимым эффектом для оценки лечения.

Ящичные диаграммы изменений числа относительных скотом второго порядка сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 29).

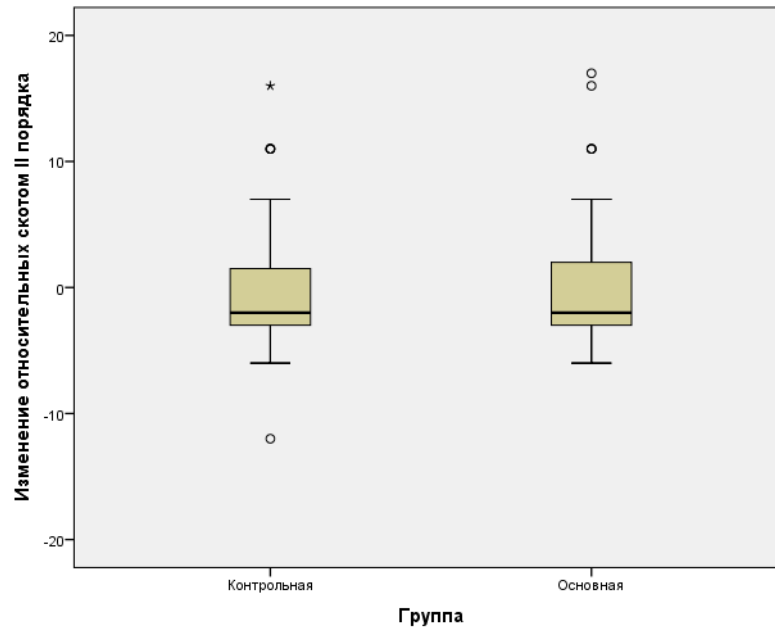


Рисунок 29 - Ящичные диаграммы изменений числа относительных скотом второго порядка в группах сразу после лечения

Описательные статистики изменений числа относительных скотом второго порядка в группах представлены в таблице ниже (Таблица 41).

Таблица 41 - Описательные статистики изменений числа относительных скотом второго порядка в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-0,43	0,45	0,88 (относительные различия не вычисляются, т.к. средние значения разных знаков)
Стандартная ошибка среднего	0,72	0,91	—
Стандартное отклонение	5,14	5,75	—
Минимум	-12,00	-6,00	—
Максимум	16,00	17,00	—
Медиана	-2,00	-2,00	0 (0%)
Процентиль 25	-3,00	-3,00	—
Процентиль 75	2,00	2,00	—
Количество	51	40	—

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение числа *абсолютных скотом* и проверить эти изменения на нормальность распределения.



Изменение числа абсолютных скотом рассчитывается по формуле:

$$\Delta Sk = Sk_{\text{сразу после лечения}} - Sk_{\text{до лечения}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений числа абсолютных скотом сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 42).

Таблица 42 - Проверка нормальности распределения изменения числа абсолютных скотом в группах сразу после лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>а</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Изменение числа абсолютных скотом сразу после лечения	Контрольная	,111	51	,159	,932	51	,006
	Основная	,150	40	,023	,756	40	,000

а. Коррекция значимости Лильефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в основной группе распределение изменений числа абсолютных скотом противоречит нормальному закону (значимость ниже порогового уровня 0,05). В контрольной группе критерии дают противоречивые результаты: по критерию Колмогорова-Смирнова  $p = 0,159 > 0,05$  – распределение можно считать нормальным, по критерию Шапиро-Уилка  $p = 0,006 < 0,05$  – распределение противоречит нормальному закону. Но данное противоречие не является проблемой, т.к. ненормальность распределения в основной группе диктует выбор критерия анализа. Оценивать эффект сразу после лечения в группах будем с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 43).

Таблица 43 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Группа		Абсолютные скотомы сразу после лечения - Абсолютные скотомы до лечения
Контрольная	Z	-6,121
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,061
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000

а. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона значимый эффект сразу после лечения обнаружен как в контрольной ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группах ( $p = 0,000 < 0,05$ ). Медианные значения изменения числа абсолютных скотом значимо отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах.

Для сравнения величины эффекта в группах воспользуемся непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений числа абсолютных скотом в каждой из групп).

Таблица 44 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

	Изменение числа абсолютных скотом сразу после лечения
U Манна-Уитни	858,000
W Вилкоксона	1678,000
Z	-1,298
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,194

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни не (Таблица 44) обнаружено статистически значимых различий эффектов (медиан изменений числа абсолютных скотом) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,194 > 0,05$ ).

**Вывод.** Параметры числа уменьшения абсолютных скотом в основной группе выше, чем в контрольной на 27,78% (Таблица 45).

Ящичные диаграммы изменений числа абсолютных скотом сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 30).

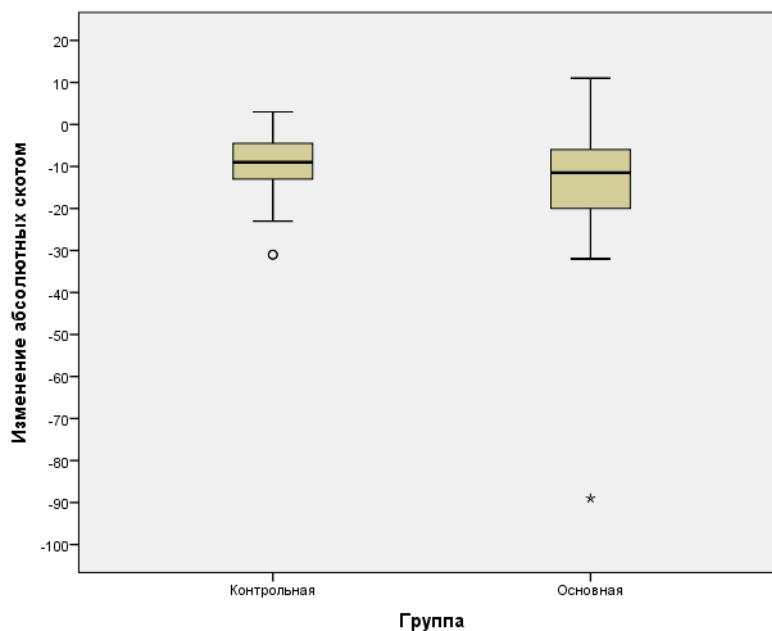


Рисунок 30 - Ящичные диаграммы изменений числа абсолютных скотом в группах сразу после лечения

Таблица 45 - Описательные статистики изменений числа абсолютных скотом сразу после лечения

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-9,70	-13,70	-4 (41,24%)
Стандартная ошибка среднего	1,00	2,50	—
Стандартное отклонение	7,30	15,60	—
Минимум	-31,00	-89,00	—
Максимум	3,00	11,00	—
Медиана	-9,00	-11,50	-2,50 (27,78%)
Процентиль 25	-13,00	-20,00	—
Процентиль 75	-3,00	-6,00	—
Количество	51	40	—

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение *амплитуды ЗВП* и проверить эти изменения на нормальность распределения.

Изменение амплитуды рассчитывается по формуле:

$$\Delta A = A_{\text{сразу после лечения}} - A_{\text{до лечения}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений амплитуды сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 46).

Таблица 46 - Проверка нормальности распределения изменения амплитуды п-ЗВП в группах сразу после лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Изменение амплитуды сразу после лечения	Контрольная	,144	51	,010	,926	51	,004
	Основная	,160	40	,011	,829	40	,000

a. Коррекция значимости Лильефорса

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение изменений амплитуды противоречит нормальному закону (езде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для оценки эффекта сразу после лечения в группах можно применить непараметрический критерий Вилкоксона.

Таблица 47 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>a</sup>		
Группа		Амплитуда (мкВ) сразу после лечения - Амплитуда (мкВ) до лечения
Контрольная	Z	-6,215
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,511
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000

a. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 47) значимый эффект сразу после лечения обнаружен как в контрольной ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группах ( $p = 0,000 < 0,05$ ). Медианные значения изменения амплитуды значимо отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах.

Для сравнения величины эффекта в группах воспользуемся непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений амплитуды в каждой из групп).

Таблица 48 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

	Изменение амплитуды (мкВ) сразу после лечения
U Манна-Уитни	707,000
W Вилкоксона	2033,000
Z	-2,503
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,012

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 48) обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений амплитуды) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,012 < 0,05$ ).

Ящичные диаграммы изменений амплитуды сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 31).

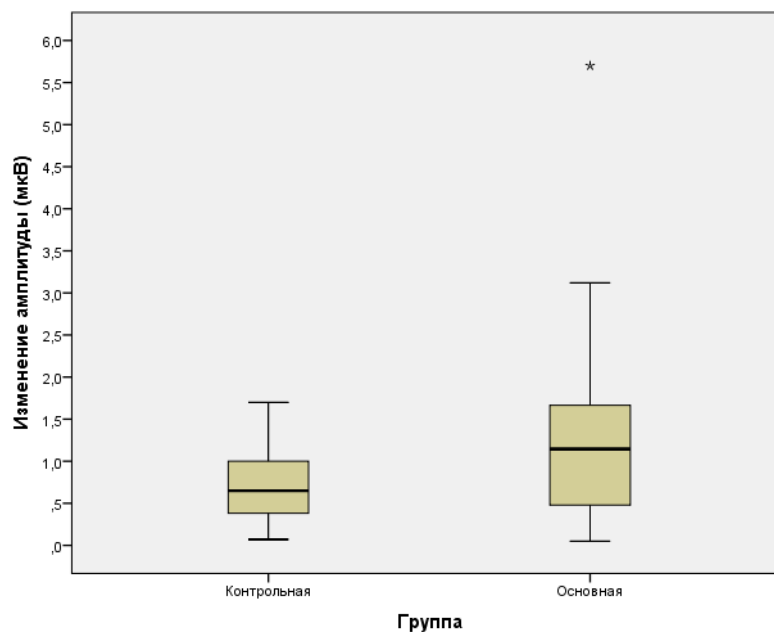


Рисунок 31 - Ящичные диаграммы изменений амплитуды в группах сразу после лечения

Описательные статистики изменений амплитуды в группах представлены в таблице ниже (Таблица 49).

Таблица 49 - Описательные статистики изменений амплитуды в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	0,7	1,3	0,6 (85,71%)
Стандартная ошибка среднего	0,1	0,2	—
Стандартное отклонение	0,5	1,1	—
Минимум	0,1	0,1	—
Максимум	1,7	5,7	—
Медиана	0,7	1,1	0,4 (57,14%)
Процентиль 25	0,4	0,5	—
Процентиль 75	1	1,7	—
Количество	51	40	—

**Вывод.** В контрольной группе в половине случаев амплитуда п-ЗВП выросла на 0,7 и более мкВ, тогда как в основной группе в половине случаев амплитуда выросла на 1,1 и более мкВ. В половине случаев разница в повышении значений амплитуды в группах составила 0,4 мкВ и более (т.е. в основной группе амплитуда сразу после лечения увеличилась на 57,14% больше, чем в контрольной группе).

Для выбора критерия анализа эффекта лечения в группах необходимо вычислить изменение *латентности п-ЗВП* и проверить эти изменения на нормальность распределения.

Изменение латентности рассчитывается по формуле:

$$\Delta L = L_{\text{сразу после лечения}} - L_{\text{до лечения}}$$

Результаты проверки нормальности распределения изменений латентности сразу после лечения представлены в таблице ниже (Таблица 50).

Таблица 50 - Проверка нормальности распределения изменения латентности в группах сразу после лечения

Критерии нормального распределения							
	Группа	Колмогорова-Смирнова <sup>a</sup>			Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	ст.св.	Значимость	Статистика	ст.св.	Значимость
Изменение латентности сразу после лечения	Контрольная	,249	51	,000	,779	51	,000
	Основная	,164	40	,008	,858	40	,000
a. Коррекция значимости Лильефорса							

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение изменений латентности противоречит нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для оценки эффекта сразу после лечения в группах можно применить непараметрический критерий Вилкоксона.

Таблица 51 - Результаты применения непараметрического критерия Вилкоксона

Статистические критерии <sup>a</sup>		
Группа		Латентность (мс) сразу после лечения - Латентность (мс) до лечения
Контрольная	Z	-6,155
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
Основная	Z	-5,444
	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000
a. Критерий знаковых рангов Вилкоксона		

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона (Таблица 51) значимый эффект сразу после лечения обнаружен как в контрольной ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группах ( $p = 0,000 < 0,05$ ). Медианные значения изменения латентности значимо отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах.

Для сравнения величины эффекта в группах воспользуемся непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений латентности в каждой из групп).

Таблица 52 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

	Изменение латентности (мс) сразу после лечения
U Манна-Уитни	688,500
W Вилкоксона	1508,500
Z	-2,653
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,008

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 52) обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений латентности) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,008 < 0,05$ ).

Ящичные диаграммы изменений латентности сразу после лечения в группах представлены на рисунке ниже (Рисунок 32).

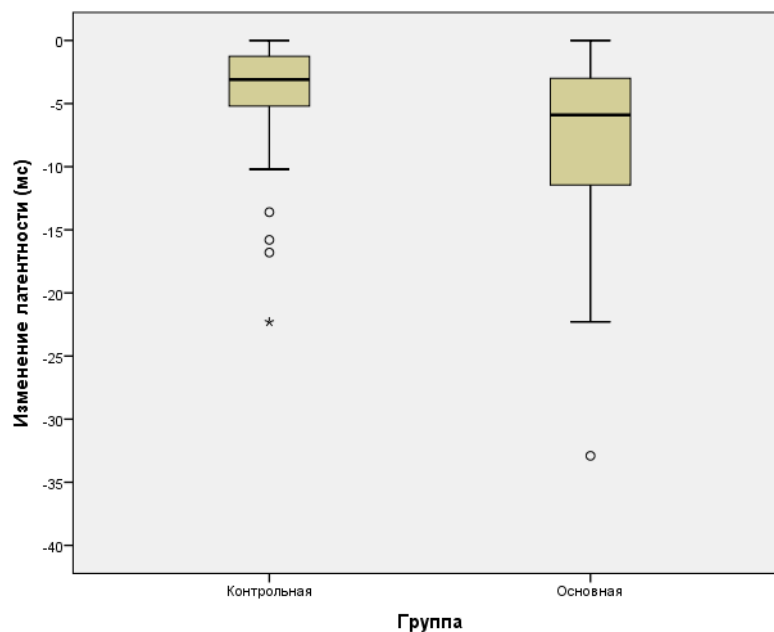


Рисунок 32 - Ящичные диаграммы изменений латентности п-ЗВП в группах сразу после лечения

Описательные статистики изменений латентности в группах представлены в таблице ниже (Таблица 53).



Таблица 53 - Описательные статистики изменений латентности п-ЗВП в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-4,47	-8,26	-3,79 (84,79%)
Стандартная ошибка среднего	0,66	1,20	—
Стандартное отклонение	4,68	7,57	—
Минимум	-22,30	-32,90	—
Максимум	0,00	0,00	—
Медиана	-3,10	-5,90	-2,80 (90,32%)
Процентиль 25	-5,20	-11,45	—
Процентиль 75	-1,20	-3,00	—
Количество	51	40	—

**Вывод.** В контрольной группе в половине случаев латентность понизилась на 3,1 и более мс, тогда как в основной группе в половине случаев латентность понизилась на 5,9 и более мс. В половине случаев разница в снижении значений латентности в группах составила не менее 2,8 единиц (т.е. снижение латентности в основной группе сразу после лечения оказалась значительней, чем в контрольной, и составила не менее 90,32%).

#### 3.4. Оценка полученных результатов в разные сроки после лечения

Все функциональные и электрофизиологические параметры основной и контрольной групп были нами оценены через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. В исследовании приняли участие все пациенты (80 пациентов, 91 глаз).

Оценим эффект изменений остроты зрения через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 54).

Таблица 54 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Хи-квадрат	114,730
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
Основная	N	40
	Хи-квадрат	85,479
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана за период 6 месяцев после лечения обнаружены значимые различия как в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ).

Проведем попарные сравнения остроты зрения за период 6 месяцев в группах с помощью апостериорного теста (Таблица 55).

Таблица 55 - Попарные сравнения остроты зрения за период 6 месяцев

Однородные подмножества <sup>а</sup>					
Группа		Поднабор			
		1	2	3	4
Контрольная (51 глаз)	Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR)	1,255			
	Острота зрения через 1 мес. после лечения (по шкале LogMAR)		2,314		
	Острота зрения через 3 мес. после лечения (по шкале LogMAR)			2,980	
	Острота зрения через 6 мес. после лечения (по шкале LogMAR)				3,451
	Статистика критерия	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Основная (40 глаз)	Острота зрения сразу после лечения (по шкале LogMAR)	1,563		
Острота зрения через 1 мес. после лечения (по шкале LogMAR)			1,988		
Острота зрения через 3 мес. после лечения (по шкале LogMAR)				2,838	
Острота зрения через 6 мес. после лечения (по шкале LogMAR)					3,613
Статистика критерия		3,025	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	
Знач. (2-сторонний критерий)		,082	.	.	
Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)		,157	.	.	
Однородные подмножества образованы на основе асимптотической значимости. Уровень значимости равен ,05.					
а. В ячейках приводится выборочный средний ранг.					
б. Выполнить расчеты невозможно, поскольку подмножество содержит только одну выборку.					

По результатам апостериорного теста в контрольной группе наблюдаются статистически значимые различия остроты зрения в каждый момент исследования: через 1 месяц после лечения, через 3 и через 6 месяцев (выделено 4 поднабора в таблице выше). В основной группе через 1 месяц после лечения острота зрения значимо не отличается от остроты зрения сразу после лечения (входят в один поднабор в таблице выше), что свидетельствует о стабильном эффекте в течении 1 месяца после нейромодуляции, тогда как через 3 и через 6 месяцев после лечения отличия выявлены (входят в разные поднаборы в таблице выше).

Ниже представлена таблица описательных статистик остроты зрения в группах (Таблица 56).

Таблица 56 - Описательные статистики остроты зрения (по шкале logMAR) в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Острота зрения (по шкале logMAR)			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	,83	,95	1,03	1,09
	Стандартная ошибка среднего	,06	,07	,07	,07
	Стандартное отклонение	,45	,48	,48	,47
	Минимум	,10	,15	,22	,22
	Максимум	1,70	1,70	1,70	1,70
	Медиана	,70	1,00	1,00	1,00
	Процентиль 25	,40	,52	,52	,70
	Процентиль 75	1,22	1,30	1,30	1,40
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	,87	,92	1,02	1,14
	Стандартная ошибка среднего	,06	,07	,07	,07
	Стандартное отклонение	,40	,42	,44	,46
	Минимум	,15	,15	,22	,30
	Максимум	1,70	1,70	1,70	1,70
	Медиана	,91	1,00	1,00	1,30
	Процентиль 25	,52	,52	,61	,70
	Процентиль 75	1,26	1,30	1,30	1,46
	Валидные	40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 33) и медианных (Рисунок 34) значений остроты зрения в группах в различные периоды после лечения.

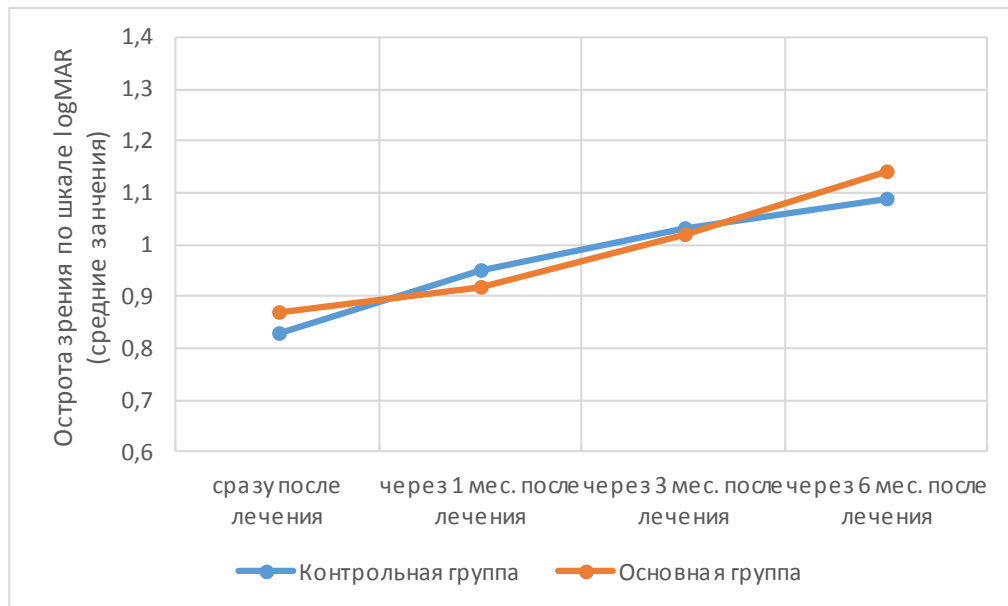


Рисунок 33 - Средние значения остроты зрения по шкале logMAR в различные периоды после лечения

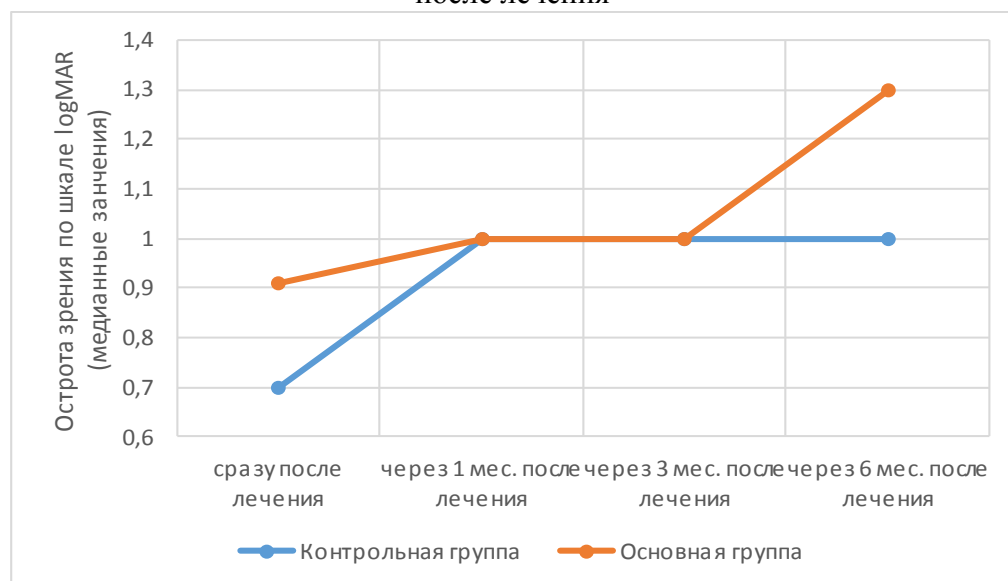


Рисунок 34 - Медианные значения остроты зрения по шкале logMAR в различные периоды после лечения

Сравним эффекты изменений остроты зрения в группах с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 57). Изменения рассчитывались следующим образом:

$$\Delta I = OZ_{\text{через 1 мес.}} - OZ_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 3 = OZ_{\text{через 3 мес.}} - OZ_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 6 = OZ_{\text{через 6 мес.}} - OZ_{\text{сразу после лечения}}$$

Таблица 57 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>			
	Изменение остроты зрения через 1 мес. после лечения (по шкале logMAR)	Изменение остроты зрения через 3 мес. после лечения (по шкале logMAR)	Изменение остроты зрения через 6 мес. после лечения (по шкале logMAR)
U Манна-Уитни	613,000	735,500	988,500
W Вилкоксона	1433,000	1555,500	1808,500
Z	-3,484	-2,325	-,255
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,000	,020	,798
а. Группирующая переменная: Группа			

Через 1 месяц после лечения в группах обнаружены значимые различия в изменении остроты зрения по шкале logMAR ( $p = 0,000 < 0,05$ , см. Рисунок 35). Через 3 месяца после лечения в группах обнаружены значимые различия в изменении остроты зрения по шкале logMAR ( $p = 0,020 < 0,05$ , см. Рисунок 36). Через 6 месяцев после лечения значимых различий между контрольной и основной группами по изменению остроты зрения по шкале logMAR не выявлено ( $p = 0,798 > 0,05$ , см. Рисунок 37).

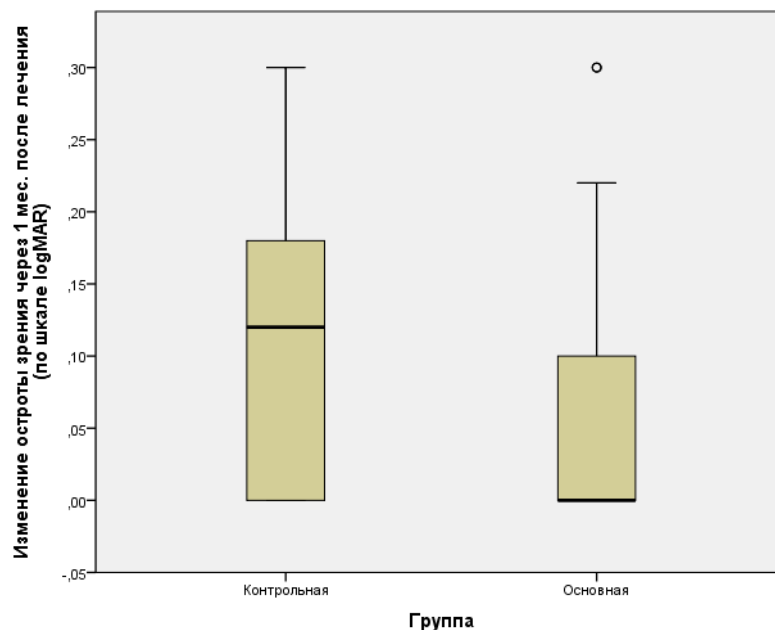


Рисунок 35 - Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 1 мес. после лечения

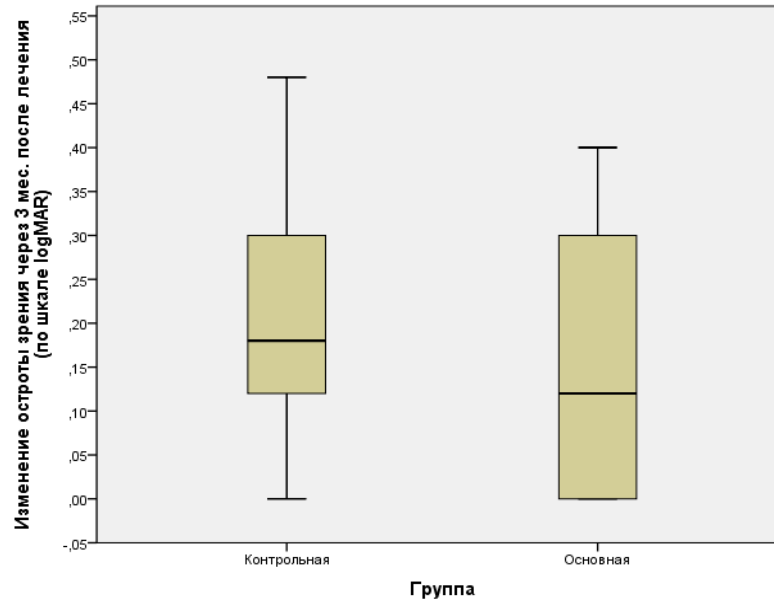


Рисунок 36 - Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 3 мес. после лечения

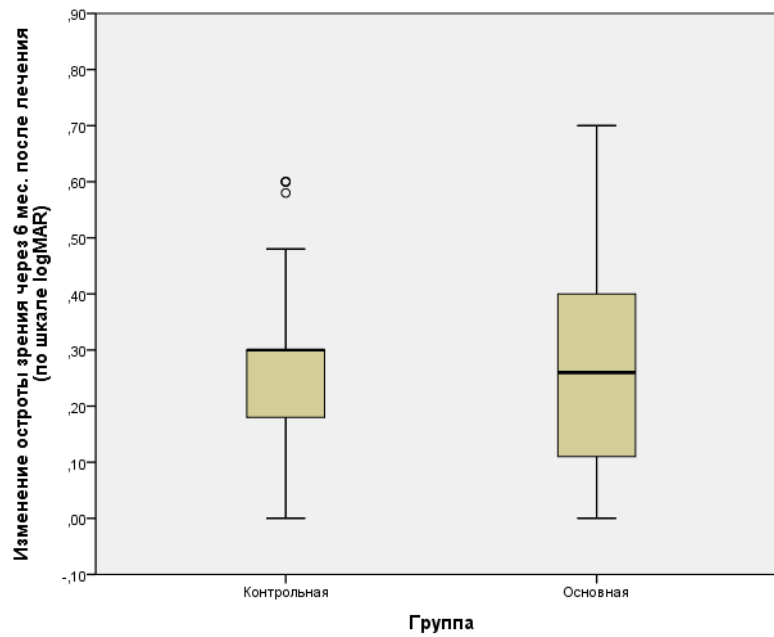


Рисунок 37 - Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 6 мес. после лечения

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 58).

Таблица 58 - Описательные статистики изменений остроты зрения  
(по шкале logMAR) за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 1 мес. после лечения		Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 3 мес. после лечения		Изменение остроты зрения (по шкале logMAR) через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	0,12	0,05	0,21	0,14	0,26	0,26
Стандартная ошибка среднего	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03
Стандартное отклонение	0,11	0,09	0,13	0,13	0,15	0,18
Минимум	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Максимум	0,30	0,30	0,48	0,40	0,60	0,70
Медиана	0,12	0,00	0,18	0,12	0,30	0,26
Процентиль 25	0,00	0,00	0,12	0,00	0,18	0,11
Процентиль 75	0,18	0,10	0,30	0,30	0,30	0,40
Количество	51	40	51	40	51	40

**Вывод.** В контрольной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев острота зрения (по шкале logMAR) повысилась на 0,12 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – в половине случаев не изменилась по сравнению с остротой зрения сразу после лечения. В контрольной группе через 3 мес. после лечения острота зрения (по шкале logMAR) повысилась на 0,18 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – в половине случаев повысилась на 0,12 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, что свидетельствует о начале снижения эффекта лишь к 3 месяцам после нейромодуляции. В контрольной группе через 6 мес. после лечения острота зрения (по шкале logMAR) повысилась на 0,3 единицы и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – в половине случаев повысилась на 0,26 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения.

В контрольной группе острота зрения (по шкале logMAR) за период 6 месяцев повышалась быстрее, чем в основной группе, и достигла изначальных значений уже к 1 месяцу после лечения. Тогда как в основной группе возвращение к исходным показателям происходило лишь к 6 месяцам после лечения.

Оценим эффект изменений значений *относительных скотом первого порядка* через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 59).

Таблица 59 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Хи-квадрат	,126
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,989
Основная	N	40
	Хи-квадрат	,925
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,819
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана никаких значимых изменений за 6 месяцев ни в контрольной группе ( $p = 0,989 > 0,05$ ), ни в основной группе ( $p = 0,819 > 0,05$ ) не обнаружено.

Ниже представлена таблица описательных статистик относительных скотом первого порядка в группах (Таблица 60).

Таблица 60 - Описательные статистики относительных скотом I порядка в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Относительные скотомы I порядка			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	6,7	6,6	7,0	7,2
	Стандартная ошибка среднего	0,8	0,8	0,8	1,0
	Стандартное отклонение	6,0	5,6	5,9	7,0



Группа	Статистика	Относительные скотомы I порядка			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
	Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0
	Максимум	25,0	20,0	22,0	27,0
	Медиана	5,0	5,0	6,0	5,0
	Процентиль 25	3,0	2,0	2,0	2,0
	Процентиль 75	10,0	10,0	10,0	11,0
	Валидные	51	51	51	51
	Основная	Среднее значение	6,4	5,9	6,4
Стандартная ошибка среднего		1,0	0,9	0,9	1,0
Стандартное отклонение		6,5	5,4	5,7	6,2
Минимум		0,0	0,0	0,0	0,0
Максимум		25,0	20,0	22,0	25,0
Медиана		4,5	5,0	5,0	4,0
Процентиль 25		1,0	2,0	1,0	1,0
Процентиль 75		9,5	9,0	10,0	10,5
Валидные		40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 38) и медианных (Рисунок 39) значений относительных скотом первого порядка в группах в различные периоды после лечения.

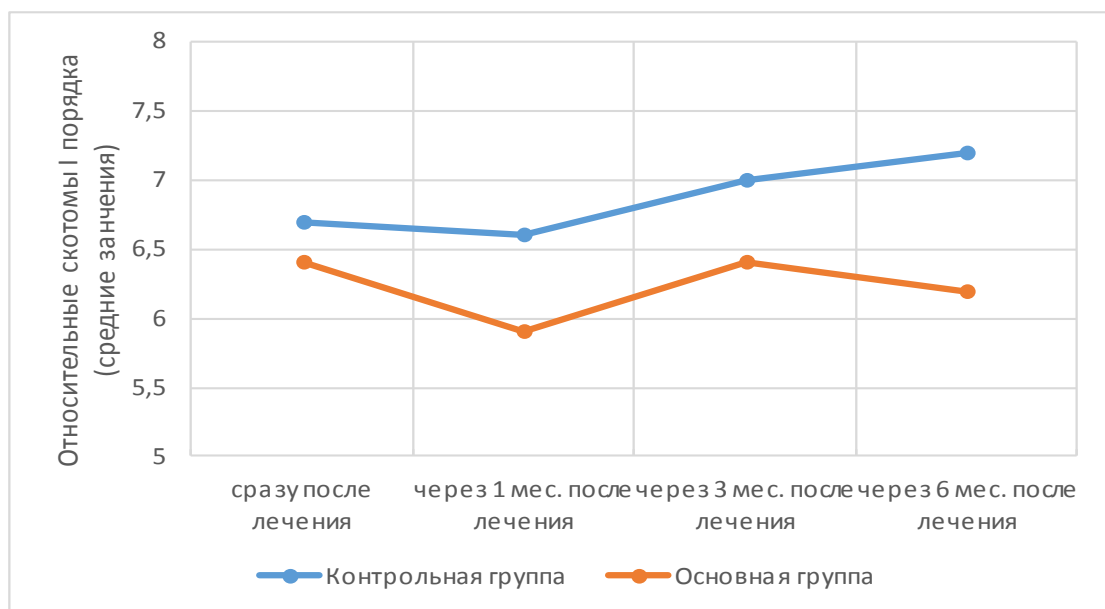


Рисунок 38 - Средние значения относительных скотом I порядка в различные периоды после лечения

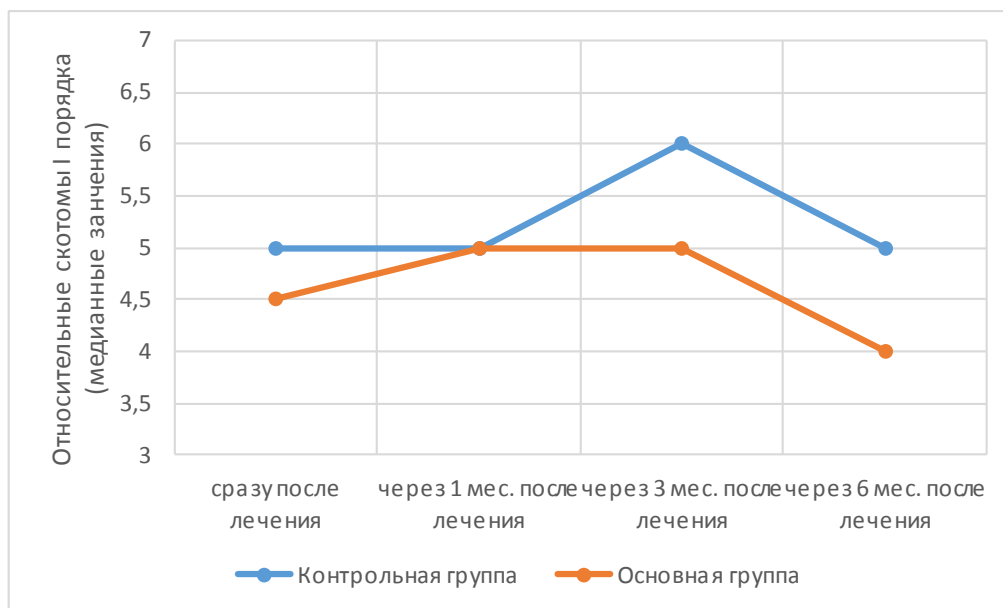


Рисунок 39 - Медианные значения относительных скотом I порядка в различные периоды после лечения

**Вывод.** Никаких значимых изменений относительных скотом первого порядка за период 6 месяцев после лечения не случилось ни в контрольной, ни в основной группах. Значимая динамика изменений в контрольной и в основной группах не выявлена. Полученные результаты могут быть объяснены переходом абсолютных скотом в относительные скотомы, что не может служить клинически значимым эффектом для оценки лечения.

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 61).

Таблица 61 - Описательные статистики изменений относительных скотом I порядка за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение относительных скотом I порядка через 1 мес. после лечения		Изменение относительных скотом I порядка через 3 мес. после лечения		Изменение относительных скотом I порядка через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	-0,12	-0,48	0,31	-0,05	0,45	-0,20
Стандартная ошибка среднего	0,31	0,33	0,66	0,65	0,91	0,99
Стандартное отклонение	2,21	2,11	4,69	4,13	6,52	6,29

Статистика	Изменение относительных скотом I порядка через 1 мес. после лечения		Изменение относительных скотом I порядка через 3 мес. после лечения		Изменение относительных скотом I порядка через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Минимум	-5,00	-5,00	-12,00	-10,00	-14,00	-13,00
Максимум	4,00	4,00	12,00	6,00	16,00	15,00
Медиана	0,00	-0,50	0,00	0,00	0,00	-0,50
Процентиль 25	-2,00	-2,00	-2,00	-2,00	-3,00	-3,00
Процентиль 75	2,00	1,00	4,00	4,00	5,00	4,50
Количество	51	40	51	40	51	40

Оценим эффект изменений значений *относительных скотом второго порядка* через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 62).

Таблица 62 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Хи-квадрат	7,344
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,062
Основная	N	40
	Хи-квадрат	6,613
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,085
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана никаких значимых изменений за 6 месяцев ни в контрольной группе ( $p = 0,062 > 0,05$ ), ни в основной группе ( $p = 0,085 > 0,05$ ) не обнаружено.

Ниже представлена таблица описательных статистик относительных скотом второго порядка в группах (Таблица 63).

Таблица 63 - Описательные статистики относительных скотом II порядка в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Относительные скотомы II порядка			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	8,63	8,76	9,24	9,45
	Стандартная ошибка среднего	1,25	1,16	1,24	1,33
	Стандартное отклонение	8,95	8,31	8,82	9,46
	Минимум	0,00	0,00	0,00	0,00
	Максимум	30,00	29,00	31,00	34,00
	Медиана	6,00	6,00	8,00	6,00
	Процентиль 25	1,00	2,00	1,00	2,00
	Процентиль 75	13,00	13,00	15,00	16,00
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	8,57	8,25	8,62	8,50
	Стандартная ошибка среднего	1,45	1,31	1,38	1,43
	Стандартное отклонение	9,16	8,27	8,70	9,04
	Минимум	0,00	0,00	0,00	0,00
	Максимум	30,00	29,00	30,00	35,00
	Медиана	5,50	6,00	8,00	5,00
	Процентиль 25	0,50	1,00	1,00	2,00
	Процентиль 75	14,50	12,00	11,50	12,00
	Валидные	40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 40) и медианных (Рисунок 41) значений относительных скотом второго порядка в группах в различные периоды после лечения.

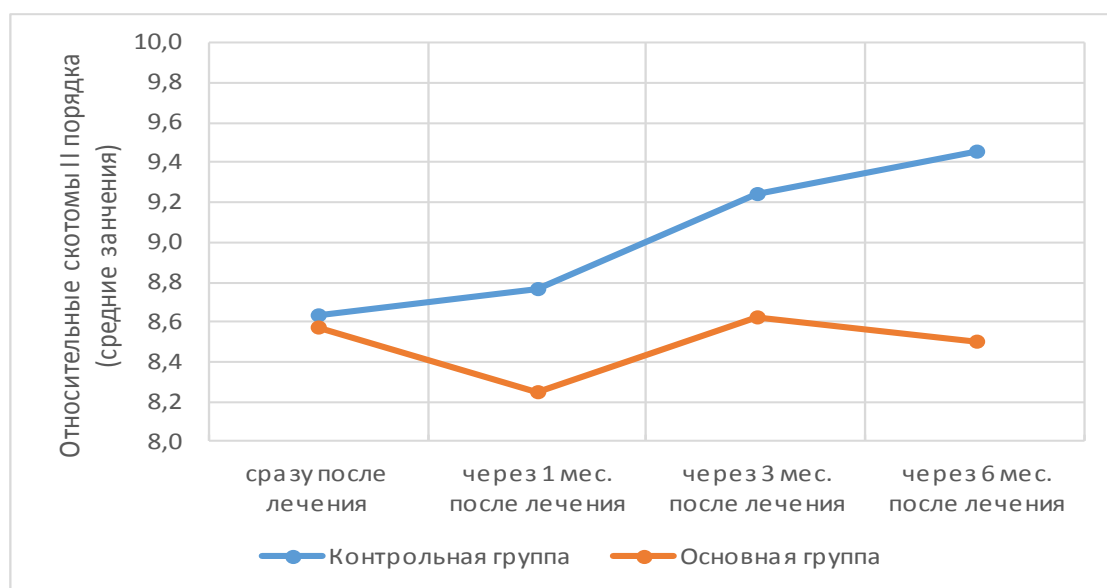


Рисунок 40 - Средние значения относительных скотом II порядка в различные периоды после лечения

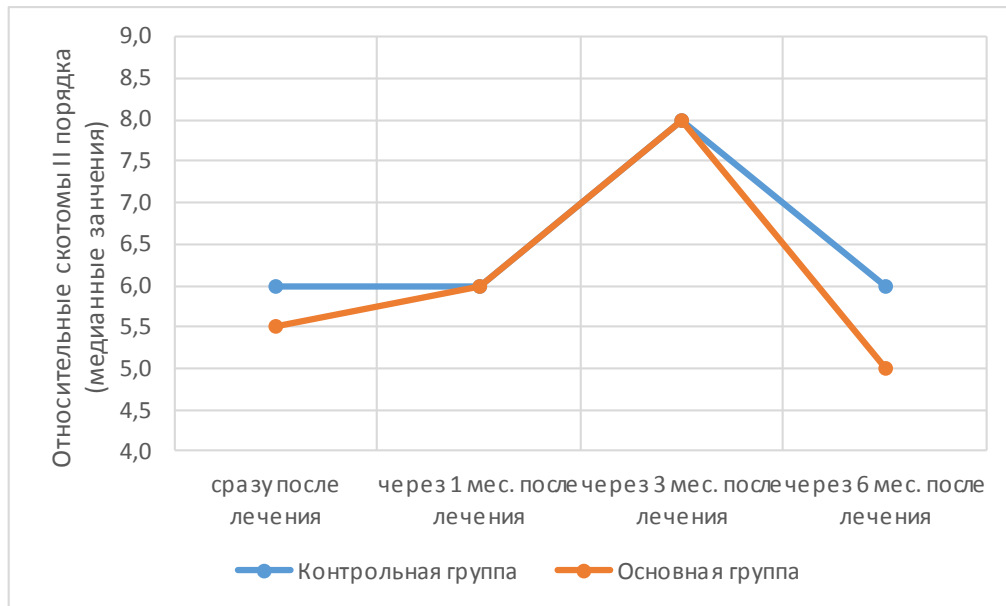


Рисунок 41 - Медианные значения относительных скотом II порядка в различные периоды после лечения

**Вывод.** Никаких значимых изменений относительных скотом второго порядка за период 6 месяцев после лечения не случилось ни в контрольной, ни в основной группах. Значимая динамика изменений в контрольной и в основной группах не выявлена. Полученные результаты могут быть объяснены переходом абсолютных скотом в относительные скотомы, что не может служить клинически значимым эффектом для оценки лечения.

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 64).

Таблица 64 - Описательные статистики изменений относительных скотом II порядка за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение относительных скотом II порядка через 1 мес. после лечения		Изменение относительных скотом II порядка через 3 мес. после лечения		Изменение относительных скотом II порядка через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	,14	-,33	,61	,05	,82	-,08
Стандартная ошибка среднего	,44	,45	,63	,66	,85	,95
Стандартное отклонение	3,12	2,82	4,49	4,16	6,06	5,98
Минимум	-9,00	-9,00	-11,00	-11,00	-12,00	-16,00

Статистика	Изменение относительных скотом II порядка через 1 мес. после лечения		Изменение относительных скотом II порядка через 3 мес. после лечения		Изменение относительных скотом II порядка через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Максимум	6,00	6,00	10,00	9,00	14,00	11,00
Медиана	,00	,00	1,00	,00	1,00	1,00
Процентиль 25	-1,00	-1,00	-2,00	-2,00	-2,00	-2,50
Процентиль 75	1,00	1,00	4,00	2,00	4,00	4,00
Количество	51	40	51	40	51	40

Оценим эффект изменений *абсолютных скотом* через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 65).

Таблица 65 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Chi-квадрат	144,623
	ст. св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
Основная	N	40
	Chi-квадрат	93,736
	ст. св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана за период 6 месяцев после лечения обнаружены значимые различия как в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ).

Проведем попарные сравнения абсолютных скотом за период 6 месяцев в группах с помощью апостериорного теста (Таблица 66).

Таблица 66 - Попарные сравнения абсолютных скотом за период 6 месяцев

Однородные подмножества <sup>а</sup>					
Группа		Поднабор			
		1	2	3	4
Контрольная (51 глаз)	Абсолютные скотомы сразу после лечения	1,118			
	Абсолютные скотомы через 1 мес. после лечения		1,941		

	Абсолютные скотомы через 3 мес. после лечения			3,000	
	Абсолютные скотомы через 6 мес. после лечения				3,941
	Статистика критерия	.	.	.	.
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Основная (40 глаз)	Абсолютные скотомы сразу после лечения	1,313			
	Абсолютные скотомы через 1 мес. после лечения		1,900		
	Абсолютные скотомы через 3 мес. после лечения			2,963	
	Абсолютные скотомы через 6 мес. после лечения				3,825
	Статистика критерия	.	.	.	.
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Однородные подмножества образованы на основе асимптотической значимости. Уровень значимости равен ,05.					
a. В ячейках приводится выборочный средний ранг.					
b. Выполнить расчеты невозможно, поскольку подмножество содержит только одну выборку.					

По результатам апостериорного теста как в основной, так и в контрольной группах наблюдаются статистически значимые различия абсолютных скотом в каждый момент исследования: через 1 месяц после лечения, через 3 и через 6 месяцев (выделено по 4 поднабора в таблице выше).

Ниже представлена таблица описательных статистик абсолютных скотом в группах (Таблица 67).

Таблица 67 - Описательные статистики абсолютных скотом  
в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Абсолютные скотомы			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	35,88	39,75	43,69	46,69
	Стандартная ошибка среднего	4,04	4,24	4,46	4,47
	Стандартное отклонение	28,82	30,30	31,83	31,95
	Минимум	0,00	1,00	2,00	4,00
	Максимум	111,00	123,00	130,00	132,00
	Медиана	32,00	35,00	40,00	45,00
	Процентиль 25	12,00	15,00	16,00	17,00
	Процентиль 75	55,00	60,00	71,00	74,00
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	36,97	39,68	43,35	48,00
	Стандартная ошибка среднего	5,88	5,79	5,85	6,02
	Стандартное отклонение	37,17	36,62	37,01	38,05
	Минимум	1,00	1,00	2,00	1,00

Группа	Статистика	Абсолютные скотомы			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
	Максимум	151,00	153,00	155,00	160,00
	Медиана	30,00	34,00	39,00	42,00
	Процентиль 25	7,50	8,50	10,50	14,50
	Процентиль 75	53,00	58,00	68,50	74,50
	Валидные	40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 42) и медианных (Рисунок 43) значений абсолютных скотом в группах в различные периоды после лечения.

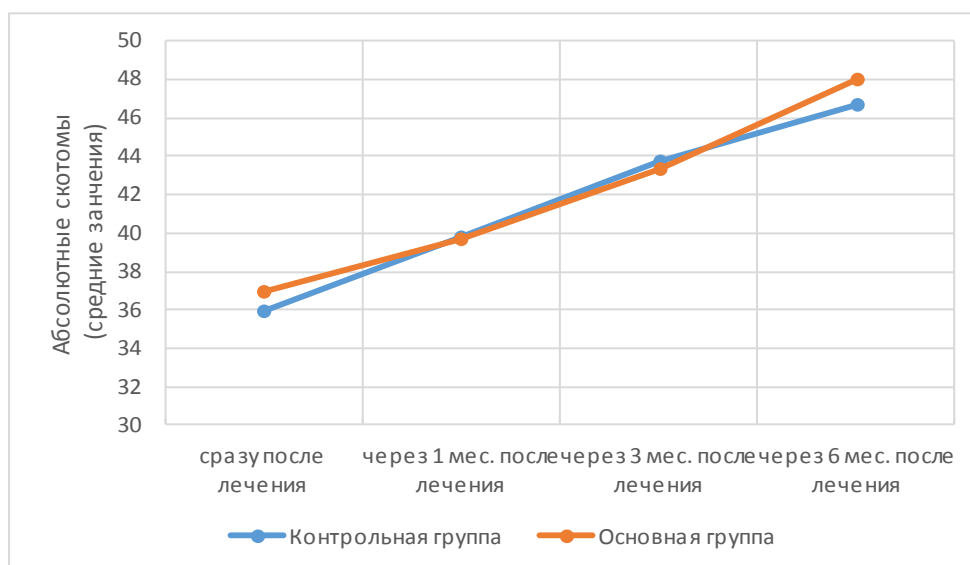


Рисунок 42 - Средние значения абсолютных скотом в различные периоды после лечения

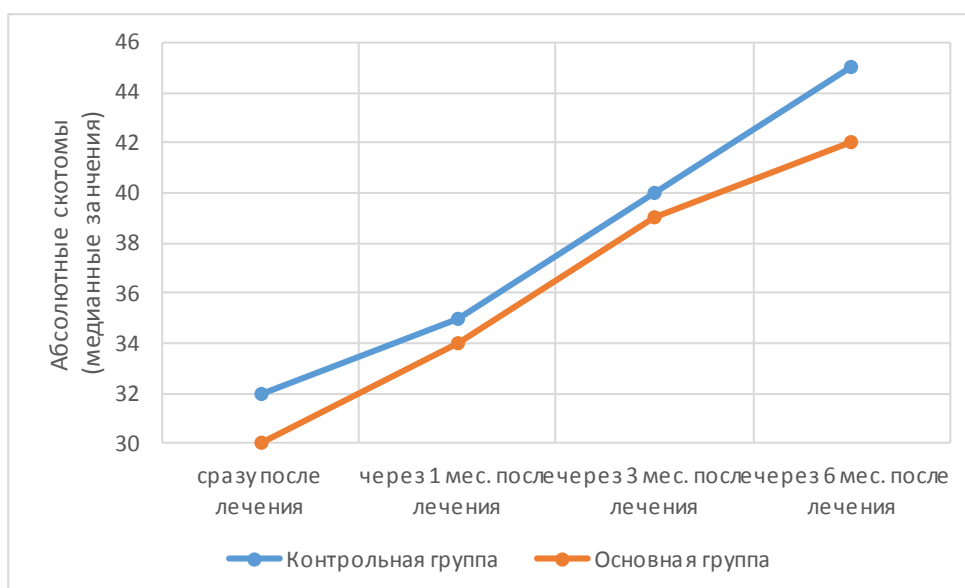


Рисунок 43 - Медианные значения абсолютных скотом в различные периоды после лечения



Сравним эффекты изменений абсолютных скотом в группах с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 68).

Изменения рассчитывались следующим образом:

$$\Delta 1 = Sk_{\text{через 1 мес.}} - Sk_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 3 = Sk_{\text{через 3 мес.}} - Sk_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 6 = Sk_{\text{через 6 мес.}} - Sk_{\text{сразу после лечения}}$$

Таблица 68 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>			
	Изменение абсолютных скотом через 1 мес. после лечения	Изменение абсолютных скотом через 3 мес. после лечения	Изменение абсолютных скотом через 6 мес. после лечения
U Манна-Уитни	842,500	849,000	950,500
W Вилкоксона	1662,500	1669,000	1770,500
Z	-1,430	-1,371	-,557
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,153	,170	,578
а. Группирующая переменная: Группа			

Через 1 месяц после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении абсолютных скотом ( $p = 0,153 > 0,05$ , см. Рисунок 44). Через 3 месяца после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении абсолютных скотом ( $p = 0,170 > 0,05$ , см. Рисунок 45). Через 6 месяцев после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении абсолютных скотом ( $p = 0,578 > 0,05$ , см. Рисунок 46). Динамика изменений в контрольной и основной группах присутствует, но не идентична.

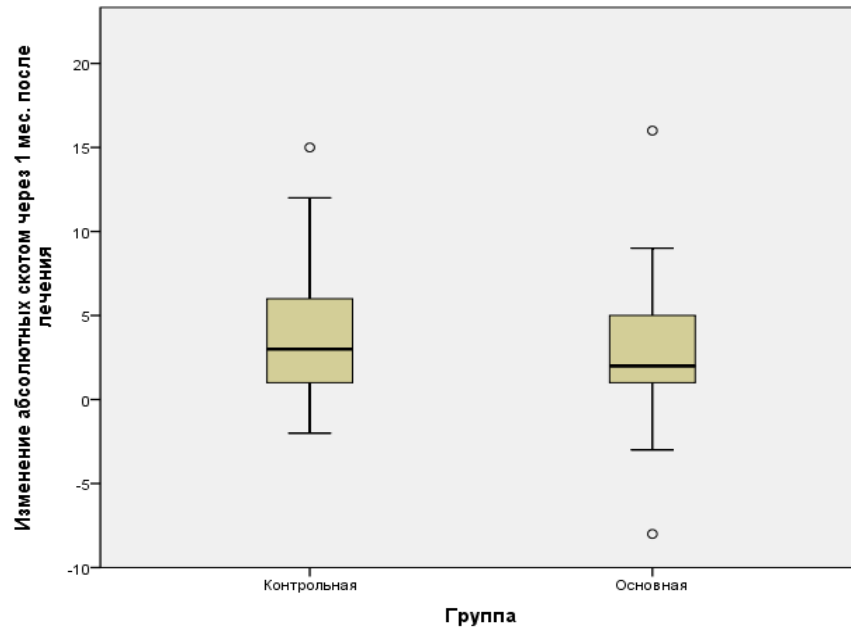


Рисунок 44 - Изменение абсолютных скотом через 1 мес. после лечения

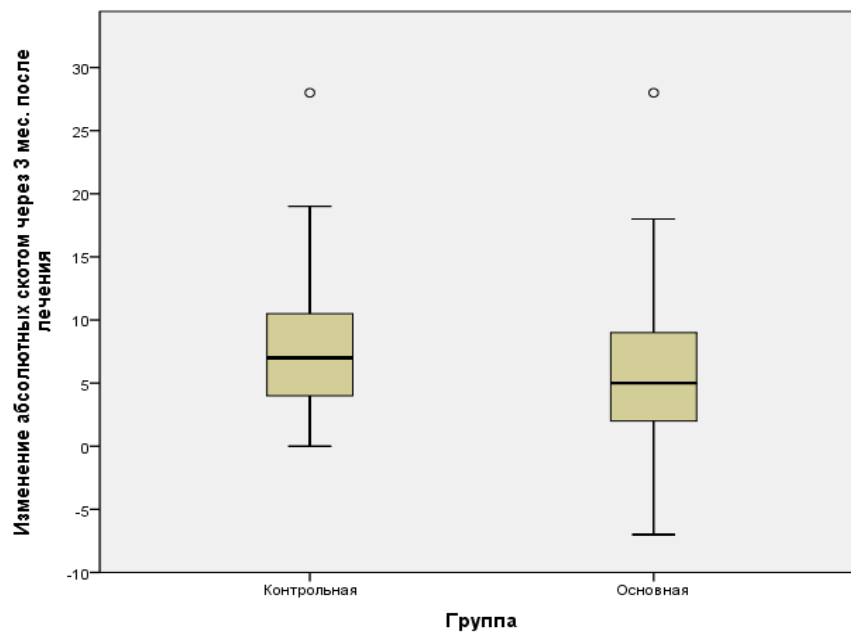


Рисунок 45 - Изменение абсолютных скотом через 3 мес. после лечения

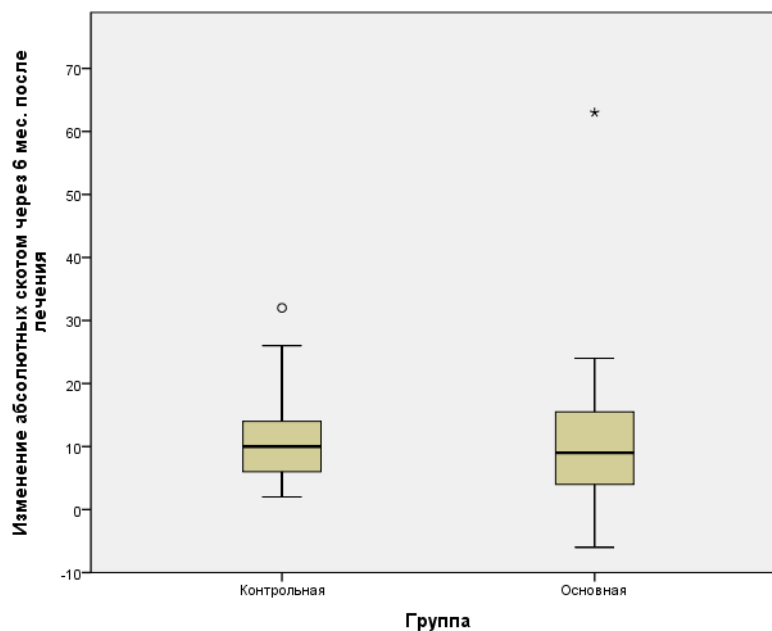


Рисунок 46 - Изменение абсолютных скотом через 6 мес. после лечения

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 69).

Таблица 69 - Описательные статистики изменений абсолютных скотом за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение абсолютных скотом через 1 мес. после лечения		Изменение абсолютных скотом через 3 мес. после лечения		Изменение абсолютных скотом через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	3,86	2,70	7,80	6,38	10,80	11,02
Стандартная ошибка среднего	,50	,61	,80	1,02	,92	1,78
Стандартное отклонение	3,57	3,86	5,73	6,47	6,60	11,24
Минимум	-2,00	-8,00	,00	-7,00	2,00	-6,00
Максимум	15,00	16,00	28,00	28,00	32,00	63,00
Медиана	3,00	2,00	7,00	5,00	10,00	9,00
Процентиль 25	1,00	1,00	4,00	2,00	6,00	4,00
Процентиль 75	6,00	5,00	11,00	9,00	14,00	15,50
Количество	51	40	51	40	51	40

**Вывод.** В контрольной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев число абсолютных скотом выросло на 3 единицы и более по сравнению

с числом абсолютных скотом сразу после лечения, в основной группе – в половине случаев число абсолютных скотом выросло на 2 единицы и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения. В контрольной группе через 3 мес. после лечения число абсолютных скотом выросло на 7 единиц и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения, в основной группе – в половине случаев число абсолютных скотом выросло на 5 единиц и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения. В контрольной группе через 6 мес. после лечения число абсолютных скотом выросло на 10 единиц и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения, в основной группе – в половине случаев число абсолютных скотом выросло на 9 единиц и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения. Полученные результаты свидетельствуют о более стабильном эффекте лечения методом нейромодуляции пациентов основной группы, по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения.

Оценим эффект изменений *амплитуды n-ЗВП* через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 70).

Таблица 70 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Хи-квадрат	151,515
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
Основная	N	40
	Хи-квадрат	114,662
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана за период 6 месяцев после лечения обнаружены значимые различия как в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ).

Проведем попарные сравнения амплитуды за период 6 месяцев в группах с помощью апостериорного теста (Таблица 71).

Таблица 71 - Попарные сравнения амплитуды за период 6 месяцев

		Однородные подмножества <sup>a</sup>			
		Поднабор			
Группа		1	2	3	4
Контрольная (51 глаза)	Амплитуда сразу после лечения	1,020			
	Амплитуда через 1 мес. после лечения		1,990		
	Амплитуда через 3 мес. после лечения			3,010	
	Амплитуда через 6 мес. после лечения				3,980
	Статистика критерия	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Основная (40 глаз)	Амплитуда сразу после лечения	1,025			
	Амплитуда через 1 мес. после лечения		2,038		
	Амплитуда через 3 мес. после лечения			3,000	
	Амплитуда через 6 мес. после лечения				3,938
	Статистика критерия	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Однородные подмножества образованы на основе асимптотической значимости. Уровень значимости равен ,05.					
a. В ячейках приводится выборочный средний ранг.					
b. Выполнить расчеты невозможно, поскольку подмножество содержит только одну выборку.					

По результатам апостериорного теста как в основной, так и в контрольной группах наблюдаются статистически значимые различия амплитуды в каждый момент исследования: через 1 месяц после лечения, через 3 и через 6 месяцев (выделено по 4 поднабора в таблице выше).

Ниже представлена таблица описательных статистик амплитуды в группах (Таблица 72).

Таблица 72 - Описательные статистики амплитуды п-ЗВП  
в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Амплитуда (мкВ)			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	4,55	4,31	3,97	3,72
	Стандартная ошибка среднего	0,39	0,39	0,38	0,36
	Стандартное отклонение	2,80	2,77	2,70	2,60
	Минимум	0,98	0,68	0,55	0,33
	Максимум	10,80	10,30	10,10	9,30
	Медиана	4,10	3,89	3,56	3,20
	Процентиль 25	2,30	2,10	1,77	1,68
	Процентиль 75	6,46	6,20	5,50	5,35
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	5,31	4,99	4,54	4,16
	Стандартная ошибка среднего	0,51	0,49	0,46	0,44
	Стандартное отклонение	3,22	3,13	2,90	2,79
	Минимум	1,18	1,09	0,87	0,50
	Максимум	14,10	12,60	10,60	10,10
	Медиана	4,57	4,29	4,00	3,62
	Процентиль 25	2,89	2,42	2,22	1,75
	Процентиль 75	7,14	6,79	6,35	5,75
	Валидные	40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 47) и медианных (Рисунок 48) значений амплитуды в группах в различные периоды после лечения.

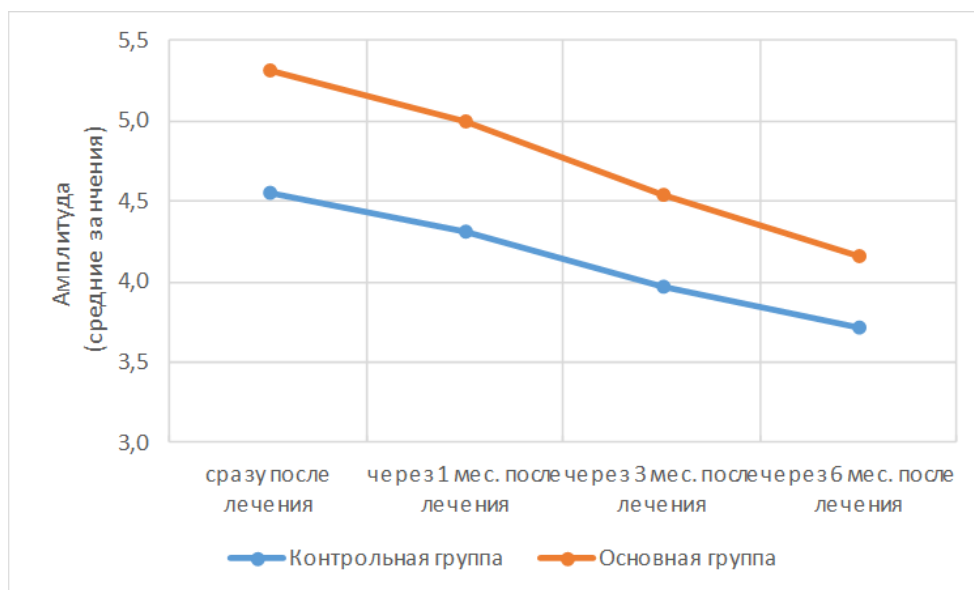


Рисунок 47 - Средние значения амплитуды в различные периоды после лечения

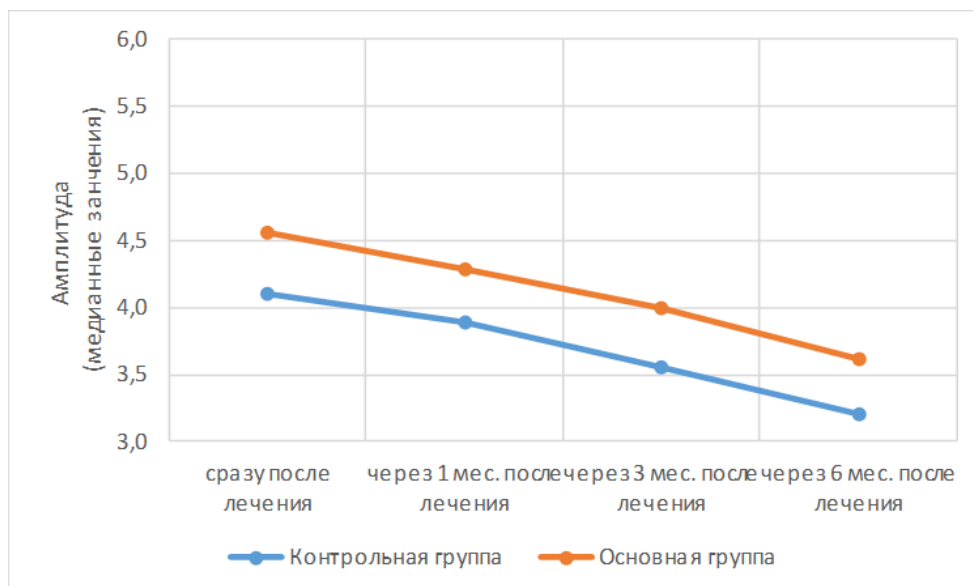


Рисунок 48 - Медианные значения амплитуды в различные периоды после лечения

Сравним эффекты изменений амплитуды в группах с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 73). Изменения рассчитывались следующим образом:

$$\Delta 1 = A_{\text{через 1 мес.}} - A_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 3 = A_{\text{через 3 мес.}} - A_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 6 = A_{\text{через 6 мес.}} - A_{\text{сразу после лечения}}$$

Таблица 73 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>			
	Изменение амплитуды через 1 мес. после лечения	Изменение амплитуды через 3 мес. после лечения	Изменение амплитуды через 6 мес. после лечения
U Манна-Уитни	998,000	939,500	833,500
W Вилкоксона	1818,000	1759,500	1653,500
Z	-,176	-,644	-1,491
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,860	,520	,136

а. Группирующая переменная: Группа

Через 1 месяц после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении амплитуды ( $p = 0,860 > 0,05$ , см. Рисунок 49). Через 3 месяца после

лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении амплитуды ( $p = 0,520 > 0,05$ , см. Рисунок 50). Через 6 месяцев после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении амплитуды ( $p = 0,136 > 0,05$ , см. Рисунок 51). Динамика изменений в контрольной и основной группах присутствует, но она не идентична.

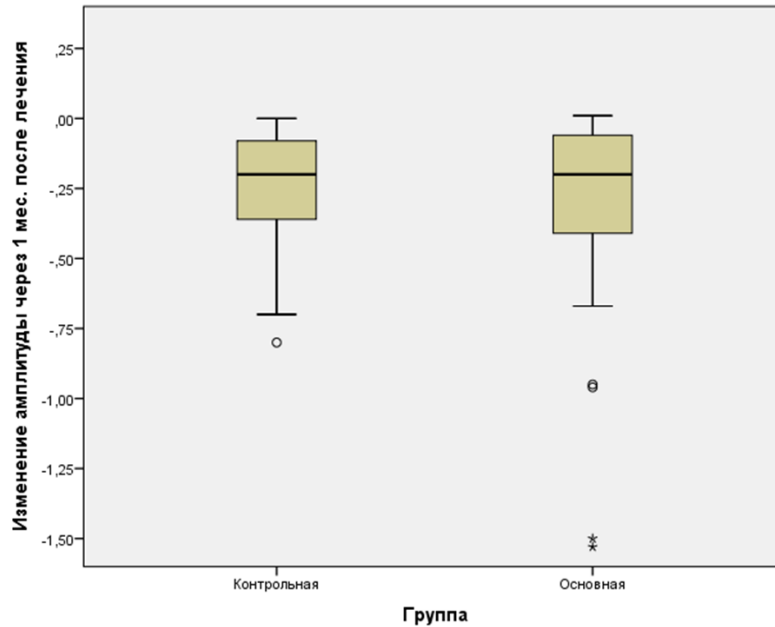


Рисунок 49 - Изменение амплитуды через 1 мес. после лечения

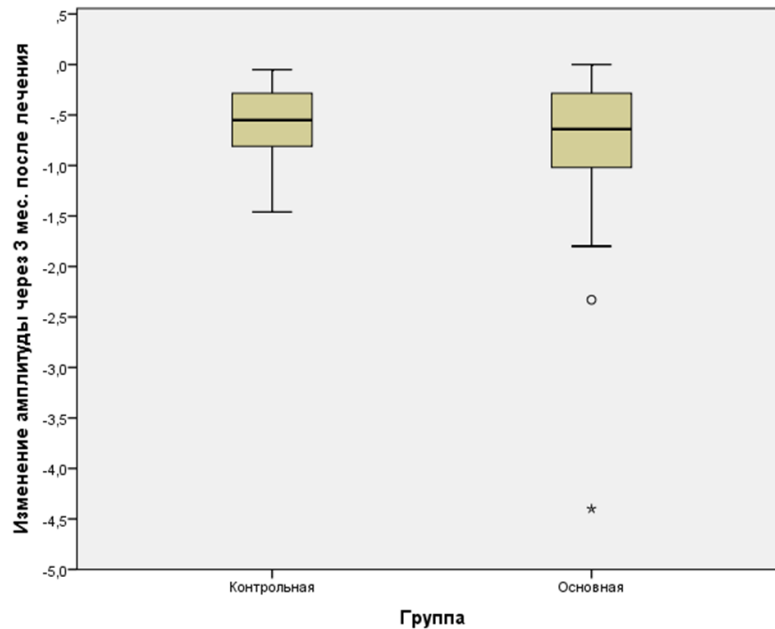


Рисунок 50 - Изменение амплитуды через 3 мес. после лечения



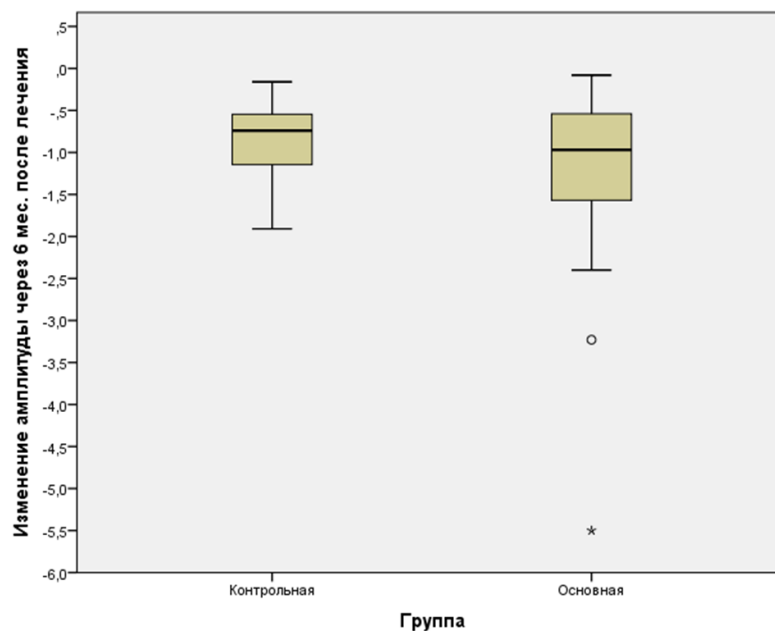


Рисунок 51 - Изменение амплитуды через 6 мес. после лечения

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 74).

Таблица 74 - Описательные статистики изменений амплитуды п-ЗВП за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение амплитуды через 1 мес. после лечения		Изменение амплитуды через 3 мес. после лечения		Изменение амплитуды через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	-,24	-,32	-,59	-,77	-,83	-1,15
Стандартная ошибка среднего	,03	,06	,05	,13	,06	,15
Стандартное отклонение	,21	,37	,39	,79	,45	,98
Минимум	-,80	-1,53	-1,46	-4,40	-1,91	-5,50
Максимум	,00	,01	-,05	,00	-,16	-,08
Медиана	-,20	-,20	-,55	-,64	-,74	-,97
Процентиль 25	-,40	-,41	-,82	-1,02	-1,16	-1,57
Процентиль 75	-,07	-,06	-,28	-,28	-,54	-,54
Количество	51	40	51	40	51	40

**Вывод.** В основной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев амплитуда п-ЗВП снизилась на 0,2 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения, в контрольной группе – аналогично. В основной группе через 3 мес. после лечения амплитуда снизилась на 0,55 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения, в контрольной группе – в половине случаев амплитуда снизилась на 0,64 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения. В основной группе через 6 мес. после лечения амплитуда снизилась на 0,74 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения, в контрольной группе – в половине случаев амплитуда снизилась на 0,97 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения. Полученные результаты свидетельствуют о более стабильном эффекте лечения методом нейромодуляции пациентов основной группы, по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения.

Оценим эффект изменений *латентности п-ЗВП* через 1, 3 и 6 месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (Таблица 75).

Таблица 75 - Результаты применения непараметрического критерия Фридмана

Статистические критерии <sup>а</sup>		
Контрольная	N	51
	Chi-квадрат	151,808
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
Основная	N	40
	Chi-квадрат	105,181
	ст.св.	3
	Асимптотическая значимость	,000
а. Критерий Фридмана		

По результатам применения критерия Фридмана за период 6 месяцев после лечения обнаружены значимые различия как в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ).

Проведем попарные сравнения латентности за период 6 месяцев в группах с помощью апостериорного теста (Таблица 76).

Таблица 76 - Попарные сравнения латентности п-ЗВП за период 6 месяцев

Однородные подмножества <sup>a</sup>		Поднабор			
Группа		1	2	3	4
Контрольная (51 глаза)	Латентность сразу после лечения	1,020			
	Латентность через 1 мес. после лечения		1,990		
	Латентность через 3 мес. после лечения			3,000	
	Латентность через 6 мес. после лечения				3,990
	Статистика критерия	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Основная (40 глаз)	Латентность сразу после лечения	1,088			
	Латентность через 1 мес. после лечения		2,038		
	Латентность через 3 мес. после лечения			3,000	
	Латентность через 6 мес. после лечения				3,875
	Статистика критерия	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>	. <sup>b</sup>
	Знач. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
	Скорректир. знч. (2-сторонний критерий)	.	.	.	.
Однородные подмножества образованы на основе асимптотической значимости. Уровень значимости равен ,05.					
a. В ячейках приводится выборочный средний ранг.					
b. Выполнить расчеты невозможно, поскольку подмножество содержит только одну выборку.					

По результатам апостериорного теста как в основной, так и в контрольной группах наблюдаются статистически значимые различия латентности в каждый момент исследования: через 1 месяц после лечения, через 3 и через 6 месяцев (выделено по 4 поднабора в таблице выше).

Ниже представлена таблица описательных статистик латентности в группах (Таблица 77).

Таблица 77 - Описательные статистики латентности п-ЗВП  
в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Латентность (мс)			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	114,50	116,70	118,50	119,40
	Стандартная ошибка среднего	1,60	1,60	1,50	1,50
	Стандартное отклонение	11,70	11,30	10,80	10,90

Группа	Статистика	Латентность (мс)			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
	Минимум	90,30	90,40	90,80	91,10
	Максимум	130,70	131,70	132,70	133,50
	Медиана	118,20	118,90	122,40	123,00
	Процентиль 25	104,70	108,00	112,30	113,30
	Процентиль 75	124,50	125,60	126,90	128,00
	Валидные	51	51	51	51
	Основная	Среднее значение	110,10	112,30	115,00
Стандартная ошибка среднего		2,10	2,00	1,90	1,80
Стандартное отклонение		13,00	12,80	12,20	11,30
Минимум		90,40	90,00	91,50	92,80
Максимум		130,30	130,50	130,40	131,70
Медиана		110,80	114,60	117,30	120,50
Процентиль 25		101,30	102,60	106,00	111,60
Процентиль 75		121,40	123,30	125,70	127,90
Валидные		40	40	40	40

Ниже представлены графики средних (Рисунок 52) и медианных (Рисунок 53) значений латентности в группах в различные периоды после лечения.

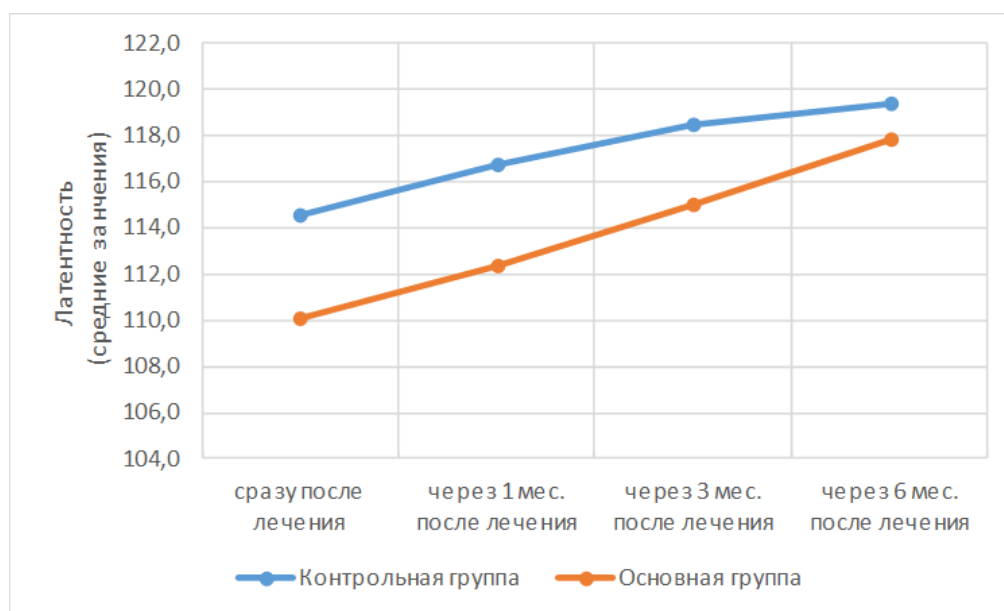


Рисунок 52 - Средние значения латентности в различные периоды после лечения

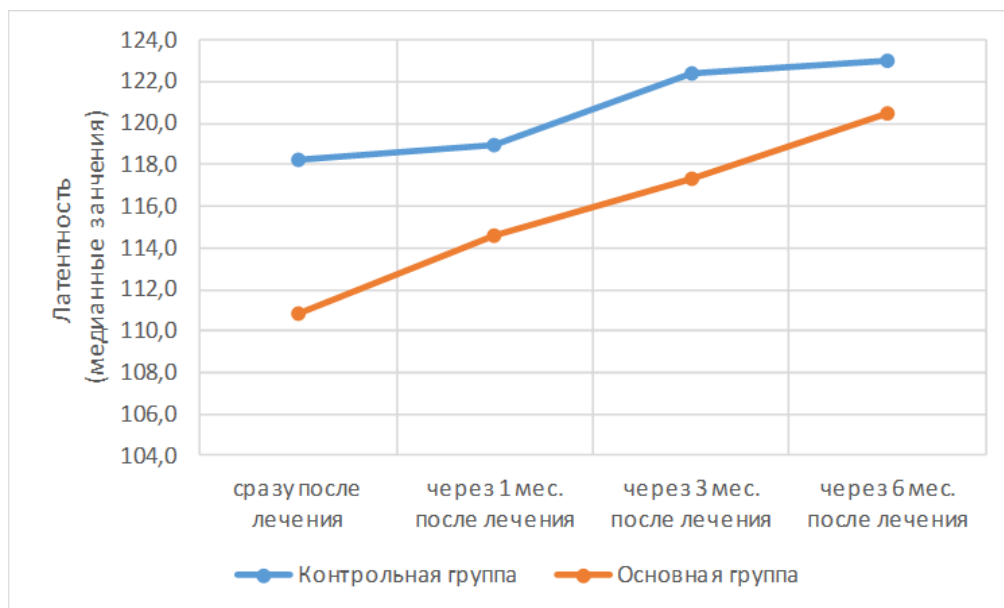


Рисунок 53 - Медианные значения латентности в различные периоды после лечения

Сравним эффекты изменений латентности в группах с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Таблица 78). Изменения рассчитывались следующим образом:

$$\Delta 1 = L_{\text{через 1 мес.}} - L_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 3 = L_{\text{через 3 мес.}} - L_{\text{сразу после лечения}}$$

$$\Delta 6 = L_{\text{через 6 мес.}} - L_{\text{сразу после лечения}}$$

Таблица 78 - Результаты применения непараметрического критерия Манна-Уитни

Статистические критерии <sup>а</sup>			
	Изменение латентности через 1 мес. после лечения	Изменение латентности через 3 мес. после лечения	Изменение латентности через 6 мес. после лечения
U Манна-Уитни	1008,000	943,000	766,000
W Вилкоксона	1828,000	2269,000	2092,000
Z	-,096	-,616	-2,031
Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	,924	,538	,042
а. Группирующая переменная: Группа			

Через 1 месяц после лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении латентности ( $p = 0,924 > 0,05$ , см. Рисунок 54). Через 3 месяца после

лечения в группах не обнаружено значимых различий в изменении латентности ( $p = 0,538 > 0,05$ , см. Рисунок 55). Через 6 месяцев после лечения в группах обнаружены значимые различия в изменении латентности ( $p = 0,042 < 0,05$ , см. Рисунок 56).

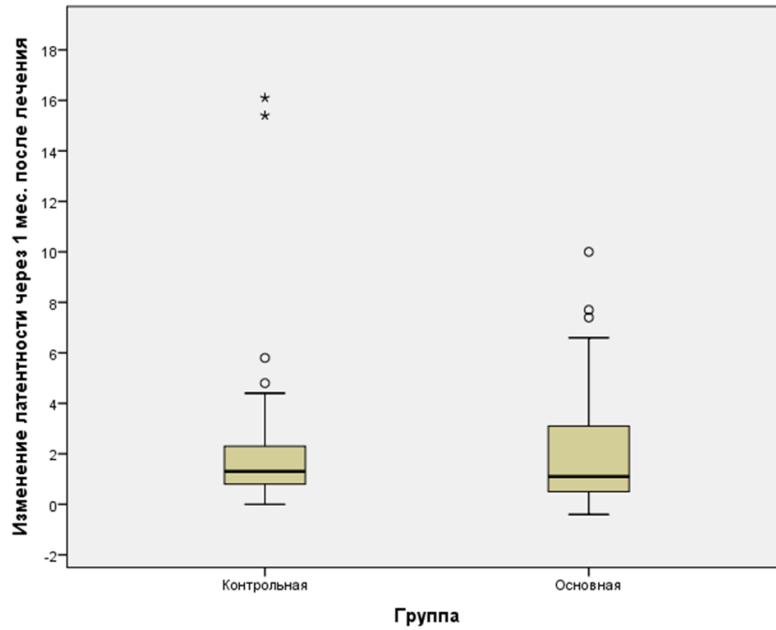


Рисунок 54 - Изменение латентности через 1 мес. после лечения

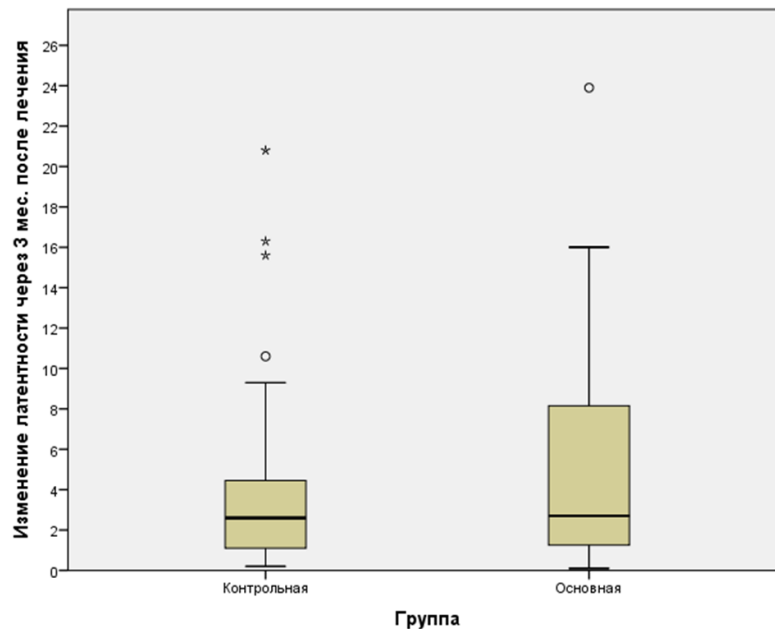


Рисунок 55 - Изменение латентности через 3 мес. после лечения

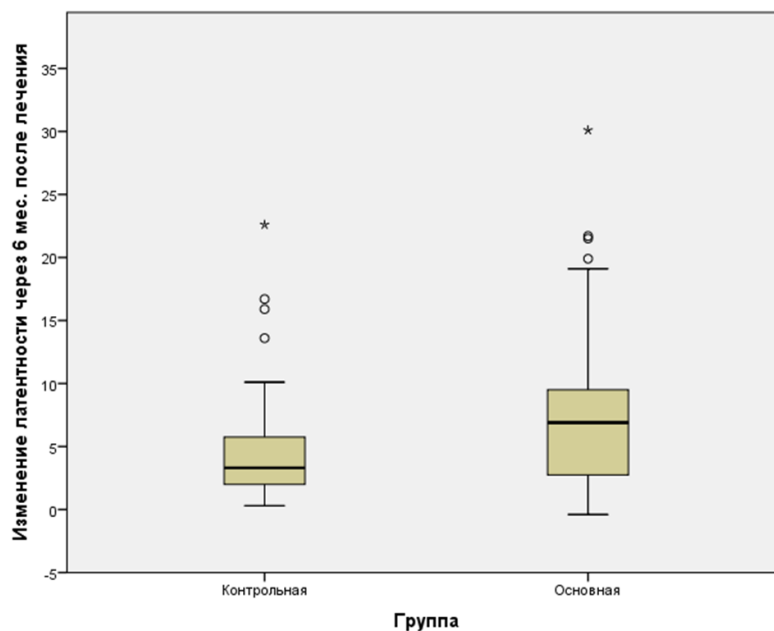


Рисунок 56 - Изменение латентности через 6 мес. после лечения

Описательные статистики изменений представлены в таблице ниже (Таблица 79).

Таблица 79 - Описательные статистики изменений латентности п-ЗВП за разные периоды после лечения

Статистика	Изменение латентности через 1 мес. после лечения		Изменение латентности через 3 мес. после лечения		Изменение латентности через 6 мес. после лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Среднее значение	2,14	2,16	3,99	4,83	4,86	7,73
Стандартная ошибка среднего	,43	,39	,61	,78	,64	1,08
Стандартное отклонение	3,07	2,45	4,34	4,92	4,58	6,84
Минимум	,00	-,40	,20	,10	,30	-,40
Максимум	16,10	10,00	20,80	23,90	22,60	30,10
Медиана	1,30	1,10	2,60	2,70	3,30	6,90
Процентиль 25	,80	,50	1,10	1,25	1,70	2,75
Процентиль 75	2,40	3,10	4,50	8,15	6,30	9,50
Количество	51	40	51	40	51	40

**Вывод.** В основной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев латентность повысилась на 1,3 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения, в контрольной группе – в половине случаев латентность повысилась на 1,1 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения. В основной группе через 3 мес. после лечения латентность повысилась на 2,6 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения, в контрольной группе – в половине случаев латентность повысилась на 2,7 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения. В основной группе через 6 мес. после лечения латентность повысилась на 3,3 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения, в контрольной группе – в половине случаев латентность повысилась на 6,9 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения. Эти эффекты статистически значимо различаются.

В контрольной и основной группе латентность за период 6 месяцев менялась одинаково. Но через 6 месяцев итоговый эффект изменений по сравнению с латентностью сразу после лечения в контрольной и основной группах разный. Полученные результаты свидетельствуют о более стабильном эффекте лечения методом нейромодуляции пациентов основной группы, по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения.

За весь период обследований не было зарегистрировано каких либо осложнений инфекционного или гематологического характера. Зафиксирована высокая стабильность нахождения электродов, без внешних и внутренних миграций. В ходе эксперимента мы ни разу не столкнулись с перебоем работы электродов или стимулирующих устройств, что достигалось независимостью последних от внешних источников питания. Ни один из 39 человек не отметил у себя каких либо негативных или неприятных ощущений во время и после стимуляции, а процесс обучения работы с оборудованием не вызывал каких либо сложностей у врача и пациента (Рисунок 57).



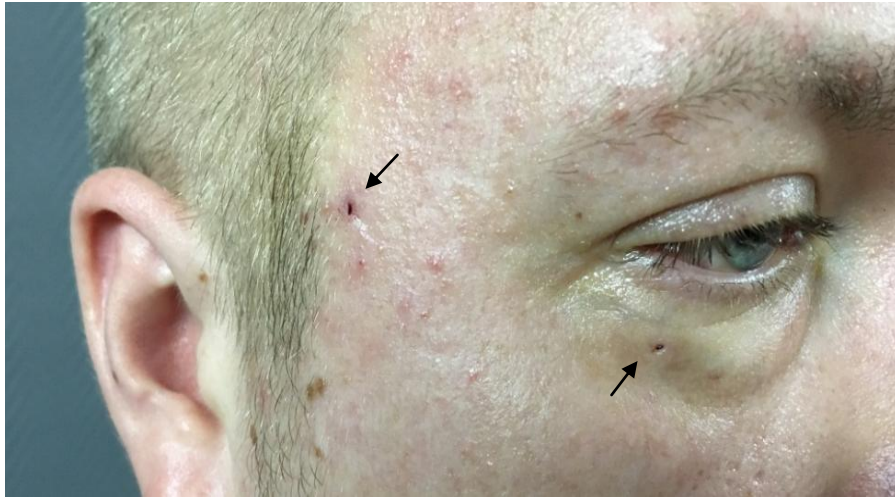


Рисунок 57 - Пациент через 40 мин. после удаления электродов.

Длительность курса (8 дней) воздействия обусловлена получением позитивных результатов стимуляции, расширением границ полей зрения, уменьшением скотом, возможностями нахождения электродов в тканях пациента. Что особенно тщательно контролировалось в первые дни нейромодуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые проблемы медицины в современном мире становятся не только научным вопросом, но и социальным. Атрофия зрительного нерва — одна из таких проблем. Велика потребность в социальной реабилитации инвалидов по зрению с атрофией зрительного нерва (Либман Е.С., 2000).

Эффективность традиционной консервативной терапии и сложность комбинированных методов в лечении частичной атрофии зрительного нерва оставляют эту проблему одной из самых сложных и социально значимых направлений в офтальмологии. Проводился и проводится поиск новых, более эффективных методов улучшения зрительных функций у пациентов с ЧАЗН.

Большое значение для лечения патологии зрительного нерва имело местное введение лекарственных препаратов с целью увеличения регионарной перфузии.

По данным разных авторов положительного эффекта традиционной консервативной терапией ЧАЗН удавалось достичь у 21,4-63,4% пролеченных (Лобанова И.В., 1997; Березников А.И., 2001; Шигина НА., 2003; Сидоренко Е.И. 2009). Повышение эффективности лечения достигалось путем введения препаратов в субтеноново пространство или ретробульбарно с помощью различных ирригационных систем.

Применение ирригационных систем, введенных ретробульбарно или в теноново пространство, позволяло улучшить функциональные результаты на 25,9-30,3% по сравнению с традиционной консервативной терапией ЧАЗН (Лобанова И.В., 1997; Сидоренко Е.И. 2009).

Для лечения патологии зрительного нерва, с нашей точки зрения, применение ретробульбарного введения лекарственных препаратов с помощью различных катетеров и ирригационных систем можно считать методом терапевтически и экономически неоправданным.

Имплантация инфузионной системы в теноново пространство технически сложное. Кроме того, имеется определенная сложность в фиксации катетера, введенного в теноново пространство, также катетер может доставлять значительное неудобство пациенту при движении глазным яблоком, что особенно важно при долгосрочном пребывании имплантата.

Предложены методики перманентного дозированного введения лекарственных веществ в субтеноново или ретробульбарное пространство для лечения патологии заднего отрезка глаза с помощью электронного носимого дозатора (Дубовская Л.А., Лобанова И.В., Павлова Т.В., 2005). Данные методики позволяли увеличить необходимую концентрацию препаратов в тканях глазного яблока, но широко их применять достаточно затруднительно из-за относительно высокой стоимости электронного носимого дозатора. Кроме того, отечественные модели достаточно большого размера, что затрудняло удобство их использования для больного.

Описана методика применения амплипульс-фореза для лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. Методика состояла в субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы к заднему полюсу глаза. Повышение остроты зрения удалось достичь у 78% пролеченных по данной методике пациентов (Басинский С.Н., Штилерман А.Л., Михальский Э.А., 2000). Данная методика представляет большой интерес, однако для лечения патологии зрительного нерва представляется более эффективным проведение электрофореза препаратов, введенных в ретробульбарное пространство для непосредственного воздействия на зрительный нерв. Также ежедневное введение электрода приводит к дополнительной травматизации и может увеличить риск инфекционных осложнений.

Имеется точка зрения, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛ) обладает способностью усиливать проницаемость тканей глаза для лекарственных препаратов. Содержание медикаментов в тканях глаза под действием НИЛ увеличивается не менее чем на 50% по сравнению с таковым при обычной диффузии. Процесс усиления диффузии лекарственных

препаратов под действием НИЛ обозначается в литературе термином лазерофорез (Басинский С.Н. с соавт., 1997, 2001). Разработан метод, заключающийся в сочетании СИКИС и прямого лазерофореза препарата «Пикамилон». Лазерофорез осуществлялся при помощи световода, введенного в силиконовую трубку. Данный метод лечения применялся у пациентов с центральной хориоретинальной дистрофией, улучшение остроты зрения достигалось у 83,3% пациентов (Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Денис Ю.А., 2001).

Наиболее эффективными методами лечения ЧАЗН, по мнению большинства авторов, являлись комбинированные методы, включающие фармакотерапию с различными способами введения лекарственных средств в сочетании с физиотерапевтическими методами. Среди физиотерапевтических методов эффективными в лечении ЧАЗН оказались различные способы электростимуляции и лазерстимуляции ЗН (Гаджиева Н.С. 1994; Бездетко П.А., Тюрина Т.В. 1995; Линник Л.Ф., Гаджиева Н.С., Руднева М.А., 1995; Линник Л.Ф., с соавт., 1997; Лобанова И.В., 1997; Басинский С.Н., с соавт., 2000 и др.).

Обоснованность применения ЭС опиралась на возможность восстановления проведения ритмического возбуждения по ЗН и повышения возбудимости, длительно выключенных из деятельности относительно сохранных волокон зрительного нерва, а также ее способности воздействовать на регуляторные и регенеративные процессы в зрительном анализаторе (Нордстрем Б., 1996; Бабенко В.В., Крюковских О.Н., 1998; Politis M.J., Zanakis M.F., Albala B J., 1998).

При патологии хиазмально-селлярной области у нейрохирургических больных с ЧАЗН был применен метод прямой электростимуляции путем имплантации электродов под оболочки зрительного нерва в ходе транскраниального доступа. Положительный эффект лечения составил 60- 75%, но авторами не было выявлено в какой степени эффект был связан непосредственно с нейрохирургическим вмешательством и в каком с прямой электростимуляцией ЗН. Данная методика требовала сложного

нейрохирургического вмешательства и могла быть применена только у ограниченного числа пациентов (Шандурина А.Н., Хилько В.А., Бехтерева Н.П. и др., 1984; Шандурина А.Н., 1986).

Учитывая ограниченность транскраниального доступа, авторами был предложен трансорбитальный метод введения электродов с помощью стереотаксического устройства под рентгенологическим контролем.

В МНТК «Микрохирургии глаза» была разработана методика прямой электростимуляции путем трансконъюнктивальной орбитотомии. Данная методика позволяла с помощью специального инструментария под визуальным контролем установить электрод на зрительный нерв (Федоров С.Н., Шандурина А.Н., Линник Л.Ф. и др., 1985; Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Антропов Г.М., Шигина Н.А., 1989). Известна модификация данной методики – трансорбитальный пункционный метод подведения электрода к зрительному нерву при помощи специального инструментария (Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Антропов Г.М. и др., 1990). Авторами было установлено, что расположение электрода на расстоянии 2-5 мм от зрительного нерва не снижало эффективности электростимуляции, также проведение данной методики не требовало рентгенологического контроля. Положительный эффект от прямой электростимуляции, по данным разных авторов, составлял от 46 до 75% (Хилько В.А., 1984; Рамазашвили М.И., 1985; Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Шигина Н.А., 1989). При данной методике прямой электростимуляции достаточно высок риск травматизации зрительного нерва и сосудов орбиты, требуется применение специального оборудования. Необходимость дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала, а также проблематичность повторных манипуляций, не позволяет широко применять данную методику в клинике.

В 1985 году был предложен способ чрескожной ЭС зрительного нерва при ЧАЗН различного генеза, улучшение зрительных функций в зависимости от исходной остроты зрения и этиологии частичной атрофии ЗН удалось достичь у 60-80% больных (Компанеец Е.Б. с соавт., 1991).

Прямая электростимуляция ЗН при лечении ЧАЗН более эффективна, чем чрескожная. Так, у пациентов с высокой степенью слабости зрения положительного результата удалось достичь при применении прямой ЭС — у 48,9% больных, при чрескожной - у 41,6% пациентов (Шигина Н.А., 2003).

Применялась электрофармакостимуляция ЗН у пациентов с частичной атрофией ЗН различного генеза. Ретробульбарно имплантировали катетер, через который осуществляли введение лекарственных препаратов и ежедневно вводили электрод для электростимуляции ЗН. Положительного результата в лечении ЧАЗН удалось добиться в 40-77% случаев в зависимости от этиологии и исходной остроты зрения (Березников А.И., 2001). Методика интересна, но ежедневное введение электрода несет за собой высокий процент травматизации тканей орбиты и служит входными воротами для инфекции.

Предложена методика прямой электростимуляции зрительного нерва совместно с лазерстимуляцией гелий-неоновым лазером. Для проведения методики под контролем орбитоскопа к зрительному нерву имплантировали светоэлектрод, после чего проводили сеансы электро- и лазерстимуляции.

Улучшение остроты зрения достигалось у 65% пациентов (Гаджиева Н.С., 1994; Линник Л.Ф., с соавт., 1995, 1997). Данный метод оказался достаточно эффективен у больных при ЧАЗН с исходно низкой остротой зрения, но из-за необходимости применения специального оборудования для проведения орбитоскопии и технической сложности, метод может быть применен только в условиях крупной офтальмологической клиники.

Несмотря на достигнутые результаты, уровень первичной инвалидности по причине зрительных расстройств, в том числе при атрофии зрительного нерва, в 2,3 раза выше на период 2000 года по сравнению с данными 1989 года (Либман Е.С., 2000). Увеличение числа пациентов с ЧАЗН, высокий процент инвалидности по зрению, оставляет поиск новых направлений вопросом актуальным.

Целью настоящей работы было клинически доказать эффективность известного метода нейромодуляции в лечение пациентов с ЧАЗН, разработать алгоритм методики и оценить результаты.

Для проведения данной работы был разработан метод лечения (Патент № 2620141 от 28.06.16). Работа состояла из разработки метода и клинических исследований. Исследования включали в себя имплантацию двух электродов: одного к зрительному нерву, другого в тригеминальную зону подкожно. В ходе контрольных рентгеновских исследований установлено, что ретробульбарный электрод имел ход в тканях орбиты параллельно зрительному нерву. Повреждений зрительного нерва, глазного яблока не выявлено. А имплантация его с помощью иглы-проводника является безопасной процедурой.

Результаты собственных исследований позволили перейти к статистической обработке данных и сравнению с контрольной группой.

Все пациенты контрольной группы проходили лечение в условиях стационара. Там же пациенты основной группы проходили комплексное обследование до, во время и после нейромодуляции. Имплантацию электродов производили в стерильных условиях операционной. Пациентам перед имплантацией специальной подготовки не проводилось.

Один электрод с помощью иглы-проводника продвигался по нижне-наружному сектору орбиты до его сближения со зрительным нервом без контакта с его оболочками, но не далее 5-10 мм от него. Второй электрод размещался подкожно в височной области в тригеминальной зоне. Наружные концы электродов закреплялись на поверхности кожи пластырем. Электроды подключались к генератору электроимпульсов, который фиксировался в удобном для пациента месте, например, на задней поверхности спины или плече. Контроль расположения электродов относительно глазного яблока и зрительного нерва проводили почти у всех пациентов на рентгеновском оборудовании (С - дуга) и у 11 пациентов на 3D компьютерном томографе.

Воздействие осуществлялись биполярным импульсным током (частота импульсов - 60 Гц, ширина импульса- 240 мс, амплитуда - 0,8 Вт). Воздействие осуществляют биполярным импульсным током. Выбор конкретных параметров воздействия осуществляется врачом из пакета режимов и программ стимуляции, представленных в электростимулирующем устройстве, и обусловлен индивидуальной переносимостью, отсутствием болевого синдрома у пациентов, и возможностью совмещать процесс лечения с двигательной активностью и зрительными нагрузками.

Одной из важных особенностей разработанного нами способа, является непрерывность электростимуляции в течение 24 часов. Длительность курса воздействия обуславливалась получением позитивных результатов стимуляции, расширением границ полей зрения, исчезновением скотом, возможностями нахождения электродов в тканях пациента. На основании полученных нами данных было установлено, что оптимальным сроком для получения результатов является продолжительность не менее 8 дней.

В процессе воздействия пациент сам выбирал интенсивность стимуляции в зависимости от ощущений или появления неприятных фосфенов и болевого синдрома. Это реализовывалось за счет дистанционного управления генератора, который дополнен функцией переключения набора программ электростимуляции. Каждая программа включает различные сочетания характеристик терапевтического воздействия электрическим током.

Предложенная нами методика хронической электростимуляции зрительного нерва, проводимая в течение 24 часов, способствует значительному повышению восприимчивости зрительного нерва к стимулирующим воздействиям импульсного электрического тока, тем самым способствует восстановлению проведения ритмического возбуждения по зрительному нерву, воздействует на регенеративные и регуляторные процессы в зрительном анализаторе, а также повышает возбудимость и проводимость длительно выключенных относительно сохранных волокон зрительного нерва.



Наши клинические данные согласуются с экспериментальными и клиническими данными многих исследователей об эффективности применения электрического тока как метода воздействия в лечении ЧАЗН.

Улучшение трофических процессов в мягких тканях орбиты и височной области (стимуляция рефлексогенных зон в проекции *a. temporalis superficialis*) за счет улучшения локального и регионального кровотока этих областей, обусловлено стимуляцией вторым электродом триггеминальной зоны.

В целом функциональные показатели оказались значительно выше у пациентов, пролеченных методом нейромодуляции по сравнению с группой, пролеченной традиционным способом. Повышение остроты зрения и электрофизиологических показателей - свидетельствовали об улучшении функционирования аксиального пучка зрительного нерва. Повышение средних значений амплитуды, снижение средних значений показателей латентности волны P100 ЗВП об улучшение параметров проведения ритмического возбуждения по зрительному нерву.

Пациенты с имплантированными им электродами могут самостоятельно ухаживать за собой и заниматься повседневными заботами. Наслаждаться свободным временем и отдыхом без больших ограничений, а также вновь обрести признание в кругу семьи и друзей. Вновь становятся возможными общественно-социальные мероприятия. Некоторые пациенты (2 человека) проходили курс лечения без отрыва от основного места работы.

Риск осуществления повреждающего воздействия ЭС в течение нескольких дней снижен за счет возможности менять характеристики. Причем, в случае использования 8-ми контактных электродов, возможно проводить поступательные, возвратно-поступательные, чередующиеся серии импульсов в каждой из стимулируемых областей в сочетанном и переменном режимах воздействия, что значительно более эффективно по сравнению с воздействием, которое оказывается на ткани при использовании одиночных электродов.

Кроме того, использование постоянного режима стимуляции, вызывает более сильный и продолжительный терапевтический эффект, влияющий на

проводимость зрительного нерва и использование его компенсаторных возможностей и резервов в виде облегчения прохождения сигнала, что в результате приводит к сокращению абсолютных скотом при проведении контрольной периметрии.

Возможность постоянного контроля над возникающими в процессе стимуляции ощущениями со стороны врача и пациента, исключает риск какого-либо термического и электрического воздействия на окружающие ткани. Самостоятельный контроль за силой воздействия, позволяет значительно уменьшить стрессовую реакцию на способ лечения, т.к. и самому пациенту представляется возможность прекратить процесс стимуляции в любое удобное для него время суток.

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований нами было доказано, что традиционное лечение больных (комплекс фармакотерапии и физиотерапии) с ЧАЗН в контрольной группе улучшает функциональные показатели: остроты зрения на 20,2%, число абсолютных скотом на 21,3%, амплитуду и латентность паттерн-ЗВП на 18,8% и 3,8% соответственно. Полученный общий эффект непродолжителен во времени, а курс лечения вынужден проводиться в стационарных условиях.
2. Разработана малотравматичная методика имплантации электродов в ретробульбарное пространство и височную область. Интраоперационное использование рентгеновского оборудования (С-дуга) позволяет контролировать безопасное введение электрода для пролонгированной стимуляции зрительного нерва при соблюдении больными четких рекомендаций на всех этапах нахождения электродов в мягких тканях.
3. На основе метода нейромодуляции разработана оригинальная методика лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии с возможностью амбулаторного режима терапии и контроля самим пациентом за всем процессом лечения.
4. Разработанный нами модифицированный способ лечения на основе временной нейромодуляции ЗН (до 8 суток) для лечения пациентов с ЧАЗН позволяет повысить остроту зрения на 36,36% выше, чем в контрольной группе; уменьшить число абсолютных скотом на 27,78% в основной группе больше, чем в контрольной; улучшить электрофизиологические параметры проводимости (амплитуду до 57,14%, латентность до 90,32%) больше в основной группе, чем в контрольной. Выявлено, что разработанный способ обладает стойким терапевтическим эффектом на протяжении исследованных 6 месяцев наблюдения.

5. Показанием для разработанного способа лечения является частичная атрофия зрительного нерва различного генеза (неглаукомной этиологии), при отсутствии другой сопутствующей глазной патологии.

Противопоказаниями к разработанному способу лечения у больных с ЧАЗН являются: острые воспалительные процессы в придаточных синусах, в мягких тканях орбиты и височной области, выявление у пациента состояний, связанных с нарушением системы свертывания крови и онкологические процессы в орбите и головном мозге.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предложенный метод лечения, заключающийся в имплантации двух электродов – одного к зрительному нерву, второго подкожно в триггминальную зону соответствующей орбиты, можно рекомендовать пациентам с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

Курс лечения возможно проводить дистанционно от специализированной клиники, в привычной для пациента условиях.

Выработаны некоторые противопоказания к проведению нейромодуляции для лечения ЧАЗН различного генеза.

### Абсолютные:

1. Наличие имплантированных кардиостимуляторов и инсулиновой помпы.
2. Металлические инородные тела в области черепа.
3. Диагностированные онкологические заболевания головы и шеи.
4. Гнойные - воспалительные заболевания глаза, орбиты, мягких тканей лица, волосистой части головы, полости рта и носа.
5. Эпилепсия и эпилептические синдромы, судорожный синдром.
6. Беременность.

### Относительные:

7. Переломы костей лицевого черепа.
8. Эндокринная офтальмопатия.
9. Психические заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абвахитова, А.К. Исследование изменений клеточных мембран фибробластов китайского хомячка при лазерном и рентгеновском облучении с помощью флуоресцентного зонда/ А. К. Абвахитова, И.П. Пархоменко, Т.Н. Соколова // Радиобиология. - 1982. - Т.22. - С. 155-159.
2. Аверьянова, Н.И. Основы физиотерапии/ Н.И. Аверьянова, И.А. Шипулина // - Ростов-наДону,- 2007. – 154 с.
3. Агаджанян, Н.А. Влияние инфранизкочастотного поля на ритмику нервных клеток и их устойчивость к гипоксии/ Н. А. Агаджанян, И. Г. Власова// Биофизика. - 1992. - Т.37, N 4. - С. 681-690.
4. Акрас, А. Церебролизин: общие сведения/ А. Акрас// 3-й Междунар. симп. по церебролизину. - М., 1991. - №1. - С. 32-33.
5. Алферов, Н.Н. Лечение атрофии зрительного нерва с помощью электростимуляции/ Н. Н. Алферов, И. Н. Гутник, И.Э. Рабичев// 2-й Междунар. симп. по рефракционной хирургии, имплантации ИОЛ и комплексному лечению атрофии зрительного нерва: тез. докл. - М., 1991. - 206 с.
6. Алиев, А.-Г.Д. Методика введения лекарственных веществ в субтеноново пространство/ А. – Г. Д. Алиев, Н.А. Мухаммед, М.И. Исмаилов// Офтальмохирургия. - 1999. - №2. - С. 81-83.
7. Бабенко, В.В. К вопросу о механизмах активации зрительной функции в результате электростимуляции глазного яблока/ В. В. Бабенко, О. Н. Крюковских // Сравнительная физиология ВНД человека и животных. - М., 1998. - С. 15-19.
8. Баев, В.М. Синдром неспецифических гемореологических нарушений (феномены высокой и низкой вязкости цельной крови)/ В.М. Баев// Тромбоз, гемостаз и реология. - 2001. - №2. - С. 39-42.

9. Баранов, В.И. Биоуправляемая хронофизиотерапия в реабилитации пациентов с атрофиями зрительного нерва и дистрофиями сетчатки/ В.И. Баранов// VII Съезд офтальмологов России: тез. докл. - М., 2000. - 4.1. - 414 с.
10. Басинский, С.Н. Вопросы морфогенеза сосудистой системы/ С.Н. Басинский// Сборник научных трудов. - Благовещенск, 1993. - Вып. № 4. - 41 с.
11. Басинский, С.Н. Применение амплипульс-фореза у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва/ С. Н. Басинский, А.Л. Штилерман// Вестник офтальмологии.- 2000.- №1. - С. 18-20.
12. Басинский, С.Н. Патогенетически ориентированное лечение центральных хориоретинальных дистрофий с использованием препарата «пикамилон»/ С. Н. Басинский, В. Н. Красногорская, Ю. А. Ленис // Вестник офтальмологии. — 2001. - №2.- С. 42-44.
13. Басинский, С.Н. Изменение гемодинамики у больных открытоугольной глаукомой и их коррекция: дис. ... докт. мед. наук/ Басинский С.Н. — 1991. - 248 с.
14. Баялиева, Ч.Э. Способ хирургической коррекции макулодистрофии/ Ч. Э. Баялиева, А.О. Исманкулов, О. М. Кутепова// Изобретение №200000 66.1 от 23.10.2000.
15. Бездетко, П.А. Опыт применения чрескожной электростимуляции зрительного нерва у больных с атрофией зрительного нерва различного генеза/ П. А. Бездетко, Т. В. Тюрина // Офтальмологический журнал. - 1995.- №5-6. - С. 307-309.
16. Бессмертный, М.З. Повреждение зрительного нерва при закрытой черепно-мозговой травме/ М.З. Бессмертный// Вестник офтальмологии.- 1988. - №1. - С. 35-36.
17. Березников, А.И. Возможности применения методов различительной кампиметрии и электрофармакостимуляции в диагностике и лечении некоторых видов атрофии зрительного нерва: дис. ... канд. мед. наук/ А.И. Березников. - Курск, 2001. – 65 с.

18. Березников, А.И. Особенности лечения атрофии зрительного нерва токсического генеза/ А.И. Березников, Т.Д. Новикова// Актуальные вопросы медицинской науки и фармации: сб. науч. тр., посвященный 65-летию КГМУ. - Курск, 2000. - С. 171.
19. Бетелева, Т.Г. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга/ Т. Г. Бетелева. - Л., 1990. - 65 с.
20. Блум, Ф. Мозг, разум и поведение / Ф. Блум, А. Лейзерсон, Л. Хофстедтер. - М.: Мир, 1988. – 248 с.
21. Боголюбов, В.М. Техника и методики физиотерапевтических процедур/ Боголюбов В.М. - М.: Медицина, 1983. - 350 с.
22. Богословский, А.И. Электрический фосфен в офтальмологии/ А.И. Богословский, Н.А. Ковальчук// Офтальмологическая электродиагностика: сб. науч. тр. - М., 1980. - С. 150-156.
23. Брежнев, А.Ю. Транскраниальная лазеротерапия частичной атрофии зрительного нерва: дис....канд. мед. наук/ А.Ю. Брежнев. - Москва, 2002. - 139 с.
24. Бунин, А.Я. О критическом уровне системного артериального давления при назначении сосудорасширяющих средств больным глаукомой/ А.Я. Бунин, Л.А.Конде// Вестник офтальмологии. - 1983. - № 3 - С. 17-20.
25. Вартамян, Г.А. Организация и модуляция процессов памяти/ Г. А. Вартамян, Г. В. Гальдинов, И. М. Акимова. - Л., 1981. – 206 с.
26. Виндиш, М. Церебролизин — последние результаты в оценке мультимодального действия препарата/ М. Виндиш// 3-й Международный симпозиум по церебролизину. - М., 1991.- С.81-86.
27. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека/ В.В. Вит. - Одесса, «Астропринт», 2003. – 655 с.
28. Владимиров, Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов/ Ю. А. Владимиров //Патологическая физиология. - 1989. -№ 4. - С.7-19.



29. Владимиров, Ю.А. Физико-химические основы фотобиологических процессов/ Ю. А. Владимиров, А. Я. Потапенко А. - М.: высш. школа, 1989. - 199 с.
30. Волошинов, Д.Б. Наблюдение положительного результата при лечении острой непроходимости центральной артерии сетчатки новым хирургическим методом/ Д. Б. Волошинов, М. Д. Волошинова // Офтальмологический журнал. - 1984. - №7. - С. 443-444.
31. Воробьев, М.Г. Практическое пособие по электромагнитотерапии/ М. Г. Воробьев, Г. Н. Пономаренко. - СПб., 2002. - 198 с.
32. Гаджиева, Н.С. Метод одномоментной сочетанной электрической и лазерной стимуляции зрительного нерва в лечении атрофии различного генеза: дис... канд. мед. наук/ Гаджиева Н.С. - Москва, 1994.- 94 с.
33. Гамалея Н.Ф. Актуальные вопросы механизма биологического Действия излучения лазеров // Киев: Труды Всесоюзн. конф. — 1981. — С.128-134.
34. Геннис, Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции/ Р. Геннис// Пер. с англ. - М.: Мир, 1997. – 622 с.
35. Гишинская, Н.Ю. Использование малых доз в физиотерапии/ Н.Ю. Гишинская// Биологическое и лечебное действие магнитных полей. Научно - практическая конференция: тез докладов. - Витебск, 1999.- С. 89-91.
36. Гимранов, Р.Ф. Влияние импульсного магнитного поля и ритмической фотостимуляции на компенсаторно-восстановительные процессы в зрительном анализаторе/ Р. Ф. Гимранов, Ю. Е. Батманов, Ж. В. Гимранова // Современные аспекты нейроофтальмологии: IV Московская научно -практическая нейроофтальмологической конференция: тез доктадов. - М., 2000. - 17 с.
37. Голод, Н.М. К вопросу о классификации атрофии зрительного нерва/ Н. М. Голод // Офтальмологический журнал. - 1969. - № 5. - С. 384-385.
38. Голод, Н.М. Атрофия зрительного нерва.: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Н. М. Голод. - Львов, 1985 . – 25 с.
39. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.- М.: Медицина, 2001.- 328 с.

40. Гусев, Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии/ Е. И. Гусев, В.И.Скворцова, А.В. Коваленко// Журнал неврологии и психиатрии. - 1999. - № 2. - С. 65-70.
41. Гусева, М.Р. Комплексная интенсивная терапия с применением церебролизина заболеваний зрительного нерва у детей/ М. Р. Гусева, Л.А. Дубовская// VII Съезд офтальмологов России: тез. докладов. - М., 2000. - 4.1. - 340 с.
42. Древаль, О.Н. Болевые синдромы при поражениях плечевого сплетения (патогенез, клиника, микрохирургия): дис. ... докт. мед. наук/ Древаль О.Н. - Москва, 1991. - 34 с.
43. Дубовская, Л.А. Патогенетически ориентированные методы лечения амблиопии и частичной атрофии зрительных нервов у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук/ Л.А. Дубовская. - Москва, 1997. - 36 с.
44. Дубовская, Л.А. Ирригационная терапия как метод интенсивного лечения офтальмопатологии заднего отрезка глаза у детей/ Л.А. Дубовская, И.В. Лобанова, Т.В. Павлова// Вестник офтальмологии. - 2005. - Т.121, №2. - С 28-30.
45. Дубовская, Л.А. Результаты лечения атрофии зрительного нерва у детей методом чрезкожной электростимуляции/ Л.А. Дубовская, Л.И. Фильчикова, В.Б Полянский// 2-й Международный симпозиум по рефракционной хирургии, имплантации ИОЛ и комплексному лечению атрофии зрительного нерва: тез. докл.- М., 1991.- С. 189.
46. Дудел, Дж. Физиология человека: в 4-х томах/ Дж. Дудел, И. Рюэгт, Р. Шмидт// Пер. с англ. - Т.1., М.: Мир, 1985. - 272 с.
47. Егоров, Е.А. Электрофизиологические и психофизиологические методы исследования в ранней диагностике глаукомы/ Е.А. Егоров, Т.В. Ставицкая, Ю.В. Налобова// Клиническая офтальмология. - 2003. - Т.4, № 2. - С. 31-35.
48. Егоров, Е.А. Результаты исследования антиоксиданта эмоксипина в клинике глазных болезней/ Е.А. Егоров, А.А. Шведова, И.С. Образцова// Вестник офтальмологии. - 1989.- №5. - С. 52-55.

49. Еолчиан, С.А. Черепно-мозговая травма, сопровождающаяся повреждением зрительного нерва.: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ С.А Еолчиан. - Москва, 1996. – 26 с.
50. Житенев, В.М. Результаты лечения атрофии зрительного нерва, дистрофических заболеваний сетчатки и нейромышечного аппарата глаза методом чрезкожной электростимуляции/ В.М. Житенев, А.Н. Иванова, Ж.Г. Кирейченкова// Проблемы нейрокибернетики. IX Всесоюзная конференция: тез доктов. - Ростов-на-Дону, 1992. - С. 98-99.
51. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз/ И.А. Завалишин. - М., 2000. - 636 с.
52. Зеелигер А. Длительная эпидуральная электростимуляция как метод лечения хронических болевых синдромов/ А. Зеелигер, Н.Ю. Мельник// Нейрохирургия. -2009. - № 2. - С. 39-43.
53. Зенгбуш, П. Молекулярная и клеточная биология/ П. Зенгбуш. - М: Мир, 1982. - Т.2. - 440 с.
54. Золотаревский, А.В. Макулодистрофии - проблема общебиологическая/ А.В. Золотаревский// Новое в офтальмологии. - 1997. - №4. - С. 43-44.
55. Иваницкий, А.М. Мозговые механизмы оценки сигналов / А.М. Иваницкий. - М., 1976.- 263 с.
56. Иойлева, Е.Э. Компьютеризированная система диагностики патологии зрительного нерва: дис. ... докт. мед. наук/ Иойлева Е.Э . - Москва, 2002. — С. 236-237.
57. Исагулян, Э.Д. Хирургическое лечение нейропатических болевых синдромов / Э.Д. Исагулян, В.А. Шабалов // Нейрохирургия. - 2009. - № 2. - С. 5-12.
58. Исагулян, Э.Д. Хроническая электростимуляция спинного и головного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов: дис. ... канд. мед. наук/ Э.Д. Исагулян. – Москва, 2006. – 278 с.
59. Исманкулов, А.О. Хирургические методы оптической коррекции больных с СМД и прозрачным хрусталиком/ А.О. Исманкулов, А.Н. Бессарабов, В.Г.

- Киселев// Республиканская научно-практическая конференция медиков. Медицина на стыке тысячелетий. - Бишкек, 2000. - С. 566-675.
60. Камалов, З.Г. Эффективность лечения атрофии зрительного нерва и дистрофических заболеваний сетчатки методом чрескожной электростимуляции/ З.Г. Камалов, Э.Р. Девянкамов, Г.Х. Хамитова// Актуальные проблемы офтальмологии. - Уфа, 1996. - С. 347-349.
61. Канцельсон, Л.А. Вопросы этиологии и патогенеза центральных хориоретинальных дисковидных дистрофий/ Л.А. Канцельсон, М.С. Агранович, Л.И. Иванова// Вестник офтальмологии. - 1982.- №1.- С. 19-21.
62. Канцельсон, Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна/ Л.А. Канцельсон, В.С. Лысенко, Т.И. Балишанская. - М., 1998. - С.74-96.
63. Каплан, А.Я. Повышение устойчивости организма к гипоксии с помощью нейропептидного препарата/ А.Я. Каплан, В.Б. Кошелев, В.Н. Незавибатько// Физиология человека. - 1992. - Т.18, № 5. - С. 104-107.
64. Карлсон, Б.М. Регенерация/ Б.М. Карлсон. - М.: Наука, 1986. – 296 с.
65. Кару, Т.Й. Радиомодифицирующее действие ультрафиолетового и видимого лазерного света/ Т.Й. Кару, Г.С. Пятибрат, Г.С. Календо// Радиобиология. - 1987. - том 27, №6.- С. 804-809.
66. Кару, Т.И. Регуляция клеточного метаболизма низкоинтенсивным лазерным светом/ Т.И. Кару// Методы лазерной биофизики и их применение в медицине. 1-й Республиканский семинар: мат. доклада. - Тарту, 1989. - С. 15-22.
67. Киселев, Г.А. Лазерное излучение: действие на распределение лекарственных веществ в тканях глаза (в эксперименте)/ Г.А. Киселев, О.И. Лебедев, В.С. Пospelов// Вестник офтальмологии. - 1988. - №1. - С. 40-42.
68. Клиническая физиология зрения / А.М. Шамшинова, А.А. Яковлева, Е.В. Романова и др. - 2002. - 664 с.
69. Коган, А.Б. Электрофизиология/ А.Б. Коган. - М.: Высшая школа, 1969. - 367с.

70. Компанеец, Е.Б. Нейрофизиологические основы улучшения и восстановления функций сенсорных систем: автореф. дис. ... докт. биол. наук/ Е.Б. Компанеец. — М., 1992. — 90 с.
71. Конев, С. В. Трансмембранный потенциал как регулятор функциональной активности биомембран. Биофизика/ С. В.Конев, Г.В. Калер. - 1988. - Т. 33, N 6. - С. 1018-1023.
72. Краснов, М.М. К анализу особенностей внутриглазной гемодинамики и возможности терапевтического воздействия на нее при глаукоме и дефиците кровоснабжения/ М.М. Краснов// Вестник офтальмологии. - 1989. - № 6 - С. 36-43.
73. Краснов, М.М. О так называемой лазерной стимуляции желтого пятна и возможности теоретической интерпретации механизма ее воздействия/ М.М. Краснов, А.В. Большунов// Офтальмологический журнал. - 1982. - N 4. - С. 197-201.
74. Кратин, Ю.Г. Первичный ответ как показатель функционального состояния мозга/ Ю.Г. Кратин, И.Е. Исаева, А.В. Балтаев// Механизмы вызванных потенциалов мозга. - Л., 1971. - С. 148 - 158.
75. Кривобородов, Г.Г. Нейрофизиологическое исследование в прогнозе тиббиальной нейромодуляции у больных гиперактивным мочевым пузырем/ Г.Г. Кривобородов, Е.Б. Мазо, П.П. Моисеев// Русский медицинский журнал, — 2007. - №29.
76. Кроль, Д.С. Лечение дистрофии зрительного нерва методом прямой фармакоэлектростимуляции/ Д.С. Кроль, А.И. Березников// 2-й Международный симпозиум по рефракционной хирургии, имплантации ИОЛ и комплексному лечению атрофии зрительного нерва: тез. докладов. - М., 1991.- 195 с.
77. Крыжановский, Г.Н. Воздействие на патологическую систему через активацию «антисистем»/ Г.Н. Крыжановский // Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М.: Медицина, 1980. - С. 290-307.

78. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство/ Г.Н. Крыжановский.- М.: Медицина, 1997. - 352 с.
79. Кузник, Б.И. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз/ Б.И. Кузник, В. П. Скипетров. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.
80. Кукушкин, М.Л. Общая патология боли/ М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. - М.: Медицина, 2004.
81. Кумар, Б.Ш. Влияние неинвазивной электростимуляции зрительного нерва и сетчатки на зрительные функции больных с первичной открытоугольной глаукомой/ Б.Ш. Кумар, А.П. Нестеров // Вестник офтальмологии. - 1994.- № 2. - С. 5-7.
82. Курышева, Н.И. Нейропротекторные свойства «семакса» в лечении глаукоматозной нейропатии при хирургически нормализованном офтальмотонусе/ Н.И. Курышева, Е.Э. Иойлева, А.А. Шпак// Новые технологии микрохирургии глаза. - Оренбург, 2000. - С. 82-86.
83. Ланкин, В.З. Влияние свободных жирных кислот на липопероксидазную активность антиоксидантных ферментов/ В.З. Ланкин, Т.Н. Бондарь, А.К. Тихадзе// Докл. АН СССР.-1997.-Т.353, №5.- С. 69-73.
84. Лебедев, О.И. Лазерное излучение: исследование общего действия при облучение глазного яблока; клиническое исследование/ О.И. Лебедев, Н.В. Думенова, В.В. Ковалевский// Вестник офтальмологии. - 1995. - №3. - С. 17-19.
85. Левтов, В.А. Реология крови/ В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шабрина. - М.: Медицина, 1982. - 272 с.
86. Либман, Е.С. Эпидемиологические аспекты инвалидности вследствие сосудистых поражений сетчатки/ Е.С. Либман, Е.В. Шахова// Актуальные вопросы патологии глазного дна. - М. - 1997. - С. 16-18.
87. Либман, Е.С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России/ Е.С. Либман// 7-й Съезд офтальмологов России. -М., 2000.- Т.2.- С. 219.
88. Линник, Л.А. Газовые (гелий-неоновый, аргоновый) оптические квантовые генераторы, влияние их излучения на глаза и перспективы использования в

- клинической офтальмологии/ Л.А. Линник, В.Н. Фаворин, В.В. Пашкова// Офтальмологический журнал. - 1971. - № 6. - С. 422-426.
89. Линник, Л.Ф. Частичная атрофия зрительного нерва. Классификация. Современные методы лечения/ Л.Ф. Линник// Современные аспекты нейроофтальмологии: тез. конф. - М. - 1997. - 5 с.
90. Линник, Л.Ф. Многократная прямая электростимуляция зрительного нерва/ Л.Ф. Линник, Г.М. Антропов, Т.М. Власова// Актуальные вопросы нейроофтальмологии. V Московская научно -практическая нейроофтальмологической конференция. - М., 2001. - 68 с.
91. Линник, Л.Ф. Биофизические и функциональные отклики биологических тканей на воздействие магнитными полями и электрическими токами/ Л.Ф. Линник, Г.М. Антропов, Г.В. Максимов// Новые технологии микрохирургии глаза: сб. науч. трудов. - Оренбург, 1995. - С.35-37.
92. Линник, Л.Ф. Клинико-функциональные результаты метода одномоментной сочетанной электрической и лазерной стимуляции зрительного нерва/ Л.Ф. Линник, Н.С. Гаджиева, М.А. Руднева // Офтальмохирургия. - 1995. - №2.- С. 42-47.
93. Линник, Л.Ф. Свидетельство на полезную модель № 15545, № 15546/ Л.Ф. Линник, Е.Э. Иойлева, А.А. Яровой. – 2000.
94. Линник, Л.Ф. Положительный опыт применения магнитостимуляции и электростимуляции в лечении патологии сетчатки и зрительных путей/ Л.Ф. Линник, О.К. Оглезнева, Г.М. Антропов// Актуальные вопросы нейроофтальмологии. V Московский научно-практическая нейроофтальмологической конференция: тез. доклада. - Москва, 2001. - 69 с.
95. Линник, Л.Ф. Неинвазивная электрическая и магнитная стимуляция в лечении патологии органа зрения (восьмилетний опыт клинического использования)/ Л.Ф. Линник, А.А. Шпак, О.К. Оглезнева// Офтальмохирургия. -1996. - №3. - С. 24-28.

96. Лобанова, И.В. Комплексное двухэтапное лечение атрофии зрительного нерва различного генеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Лобанова И.В. - М., 1997. - С. 122.
97. Лобко, В.В. Существенна ли когерентность низкоинтенсивного лазерного света при его воздействии на биологические объекты/ В.В. Лобко, Т.Й. Кару, В.С. Летохов// Биофизика. - 1985. -Т.30, № 2. - С. 366-371.
98. Лютикова, Т.М. Медицинская биология с основами генетики/ Т.М. Лютикова, В.Н. Артемьев, Е.С. Губарева. - М.: АМНИ, 2002. - 107 с.
99. Мазо, Е.Б. Тиббиальная нейромодуляция у больных гиперактивным мочевым пузырем/ Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, М.Е Школьников// Методические рекомендации. - М., - 2007. - 15 с.
100. Максимов, Г.В. Механизмы перераспределения кальция при ритмическом возбуждении миелинового нерва: дис. ... докт. биол. наук/ Г.В. Максимов. - М., 1997. – 21 с.
101. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность/ В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов.- 2013. - 14(7). - С. 379- 472.
102. Маркин, В.С. Индуцированный ионный транспорт/ В.С. Маркин, Ю.А. Чизмаджев. - М: Наука, 1974. - 251 с.
103. Марченко, Л.Н. Эмоксипин в составе нейроретинопротекторной терапии при оптикоретинальной патологии/ Л.Н. Марченко// VII Съезд офтальмологов России: тез. докл.- М., 2000. - С. 180-181.
104. Марченко, Л.Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва/ Л.Н.Марченко. - Минск, 2003. - 363 с.
105. Масленников, А.Н. Исследование механизмов действия низкоэнергетического квазинепрерывного лазерного излучения с длиной волны 0,67 мкм/ А.Н. Масленников, Д.Г. Семенов, Е.С. Тюлькова// Офтальмохирургия и применение лазеров в офтальмологии. - М. - 1991. - С. 71-73.



106. Мачехин, В.А. Результаты ретробульбарной электростимуляции зрительного нерва у пациентов с различной патологией глазного анализатора/ В.А. Мачехин, В.М. Шелудченко, В.П. Колесников // 2-й Международный симпозиум по рефракционной хирургии, имплантации ИОЛ и комплексному лечению атрофии зрительного нерва: тез. докладов. - М., 1991. - 215 с.
107. Метелица, И.П. Структурно-функциональное состояние мембран лизосом пигментного эпителия сетчатки в результате действия низкоэнергетического излучения монохроматического когерентного света в различных условиях эксперимента: дис. ... канд. биол. наук/ И.П. Метелица. – Киев, 1986. – 54 с.
108. Мизгирева, А.П. Сосудистые поражения зрительного нерва/ А.П. Мизгирева// Современные аспекты нейроофтальмологии. IV Московская научно-практическая нейроофтальмологической конференция. - М., 2000. - 54 с.
109. Мирошникова, Л.М. Сосудистая патология зрительного нерва/ Л.М. Мирошникова// Офтальмологический журнал. - 1982. - № 2. - С. 114-118.
110. Мирошниченкова, Л.М. Этиология, клинические формы и исходы заболеваний зрительного нерва/ Л.М. Мирошниченкова, В.С. Дроздовская, Л.Г. Смидович// Офтальмологический журнал. - 1986. - № 1. - С. 41-44.
111. Михайлов, Е. Н. Электрическая стимуляция спинного мозга при хронической сердечной недостаточности/ Е. Н. Михайлов// Трансляционная медицина. - 2015. - с. 104-112.
112. Можаренков, В.П. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в офтальмологии/ В.П. Можаренков, Г.А. Прокофьева// Офтальмологический журнал. - 1988. - №3. - С. 184-186.
113. Морозов, В.И. Фармакотерапия глазных болезней/ В.И. Морозов, А.А. Яковлев. - М.: Медицина, 2001. - 468 с.
114. Морозов, В.И. Гематоофтальмический барьер (клинические и функциональные наблюдения)/ В.И. Морозов, А.А. Яковлев// Офтальмохирургия, 2002. - № 2. - С. 45-49.

115. Мулдер, М. Введение в мембранную технологию/ М. Мулдер// Пер. с англ. - М.: Мир, 1999.- 513 с.
116. Немцев, Г.И. Современные способы функциональной диагностики заболеваний зрительного нерва — показания и ограничения к применению/ Г.И. Немцев// Актуальные вопросы патологии сетчатой оболочки и зрительного нерва: Сб. науч. работ. - М.: МНИИ ГБ, 1982. - С. 48-55.
117. Немцев, Г.И. Временные параметры проводимости зрительного пути в норме и при его заболеваниях: дис. ... докт. мед. наук/ Г.И. Немцев. - М., 1971. - 303 с.
118. Немцев, Г.И. Функциональные результаты лечения больных с частичной атрофией зрительного нерва методом чрезкожной стимуляции зрительного пути/ Г.И. Немцев, В.Б. Полянский, Г.Л. Рудерман// Проблемы нейрокибернетики. - Ростов-на-Дону, 1989. - С. 311-312.
119. Нестеров, А.П. Современные представления о табачной амблиопии/ А.П. Нестеров, З.А. Алиева// Вестник офтальмологии, 1984. - № 1. - С. 48-50.
120. Нестеров, А.П. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства/ А.П. Нестеров, С.Н. Басинский// Вестник офтальмологии. - 1991.- №5. - С. 11-14.
121. Нестеров, А.П. Применение коллагеновых губчатых препаратов в офтальмологии/ А.П. Нестеров, А.В. Свиринов, С.Н. Басинский// Методические рекомендации. - М., 1998. -17 с.
122. Нинель, В.Г. Электростимуляция спинного мозга в лечении тяжелых болевых синдромов туловища и конечностей нейрогенной природы: дис. ... докт. мед. наук/ В.Г. Нинель. - Москва, 1994. – 46 с.
123. Новицкий, В.В. Гемопоз, гормоны эволюция/ В.В. Новицкий, Ю.А. Козлов, В.С. Лаврова. - Новосибирск: Наука, 1997. - С. 432.
124. Нордстрем, Б. Биоэлектрические цепи организма/ Б. Нордстрем// Вестник биофизической медицины. - 1996. - № 1. - С. 27-31.
125. Оглезнева, О.К. Клинические и морфо-функциональные особенности частичной атрофии зрительного нерва. Восстановление зрительных функций

- методом магнитостимуляции: дис. ... канд. мед. наук/ О.К. Оглезнева. - М., 2003. - 184 с.
126. Оковитов, В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии/ В.В. Оковитов. - М., 1999.- С. 159.
127. Осипов, А.Н. Активные формы кислорода и их роль в организме/ А.Н. Осипов, О.А. Азизова, Ю.А. Владимиров// Успехи биологической химии. - М., 1990. — Т.31. - 186 с.
128. Офтальмологическая электродиагностика/ Под ред. Т.В. Трутневой. -М.: Полиграфист, 1980. - Вып. 24. - 196 с.
129. Офтальмология национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 685-687.
130. Павлова, Т.В. Интенсивная терапия острых воспалительных заболеваний и контузионных изменений заднего отрезка глаза: дис. ... канд. мед. наук/ Т.В. Павлова. - Москва, 1999. - 112 с.
131. Перов, Ю.Ф. Особенности биологического действия непрерывных и импульсных радиочастотных электромагнитных излучений низкой интенсивности: дис. ... докт. биол. наук/ Ю.Ф. Перов.- Москва, 1997.
132. Пинчук, Д.Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга/ Д.Ю. Пинчук// Клиника, физиология. 20- летний опыт клинического применения.- «Человек», СПб, 2007. - 496 с.
133. Подыниногин, Н.В. Субтеноновая ирригационная терапия с использованием коллагеновой губки «метуракол» в комплексном лечении дистрофических заболеваний заднего отрезка глаза: дис. ... канд. мед. наук/ Н.В. Подыниногин. - М., 2002.- 196 с.
134. Полуниин, Г.С. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «семакс» при заболеваниях зрительного нерва/ Г.С. Полуниин, С. М. Нуриева, Д.Л. Баяндин// Вестник офтальмологии. - 2000.- №1. - С. 15-18.
135. Пономарчук, В.С. Результаты применения фосфенэлектростимуляции у больных с частичной атрофией зрительного нерва травматического генеза/ В.С.

- Пономарчук, В.С. Дроженко// IV Международная конференция: тез. докладов. - Киев, 1998. - 168 с.
136. Преображенский, П.В. Световые повреждения глаз/ П.В. Преображенский, В.И. Шостак, Л.И. Балашевич. – М.: Медицина, 1985.
137. Рамазашвили, М.И. Вопросы диагностики и лечения патологии зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ М.И. Рамазашвили. – Москва, 1991. - 24 с.
138. Решетняк, В.А. Клинико-гистологические исследования процессов дистрофии и регенерации в волокнах зрительного нерва: дисс. ... канд. мед. наук/ В.А. Решетняк. - Одесса, 1982. - 211 с.
139. Рзаев, Д. А. Применение метода хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга в лечении болевых нейропатических синдромов. Начальный опыт / Д. А. Рзаев// Травматология и ортопедия России, - 2010. - 2 (56). - С. 68-71.
140. Рогатина, Е.В. Клинико-функциональные нарушения зрительной системы у детей при патологии зрительного нерва и сетчатки и восстановление их под действием чрескожной электростимуляции: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Е.В. Рогатина. - Москва, 1998.- 26 с.
141. Рогатина, Е.В. Электростимуляция как метод лечения частичной атрофии зрительного нерва и патологии сетчатки / Е.В. Рогатина // Вестник офтальмологии. - 1997.- №1. - С. 41-43.
142. Ройтбак, А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности/ Ройтбак А.И. - СПб.: Наука, 1993.- 352 с.
143. Румянцев, Ю.С. Одностороннее повреждение зрительного нерва при черепно-мозговой травме/ Ю.С. Румянцев, Н.З. Бессмертный, Е.В. Виноградов// Вопросы нейрохирургии. - 1981. - №1. - С. 8-12.
144. Сапрыкин, П.И. Лазеры в офтальмологии/ П.И. Сапрыкин. - Саратов, 1982. - 206 с.

145. Сафина, З.М. Электрофизические показатели улучшения зрительных функций после чрескожной электростимуляции глаз/ З.М. Сафина// Новые технологии микрохирургии глаза. - Оренбург, 1995.- С. 37-38.
146. Семеновская, Е.Н. Электрофизиологические исследования в офтальмологии/ Е.Н. Семеновская. - М., 1963. - 279 с.
147. Серова, Н.К. Офтальмологическая симптоматика поражения зрительного пути при черепно-мозговой травме/ Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Н.М. Елисеева// Вестник офтальмологии. - 1994. - № 3. - С. 10-11.
148. Сидоренко, Е.И. Ирригационная система «метуракол» в лечении дистрофических в лечении дистрофических процессов заднего отрезка глаза/ Е.И. Сидоренко, Н.В. Подыниногин// Вестник офтальмологи. - 2000. - №4 - С. 30-31.
149. Сомов, Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека/ Е.Е. Сомов. - СПб.,1997. - С. 61-66.
150. Ситникова, М. Ю. Хроническая сердечная недостаточность: как оценить объем ее проблем и оптимизировать терапию пациентов с ее тяжелыми формами/ М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, М. А. Трукшина// Трансляционная медицина. - 2013. - 1(18). - С. 67 - 74.
151. Сороколетов, С. М. Современные взгляды на гемореологию, определяющие ее факторы/ С. М. Сороколетов, Е.А. Проценко// Реологические исследования в медицине. - 1977. - Вып. 1. - С 74-80.
152. Сотникова, Е.В. Направленная стимуляция сетчатки как метод улучшения зрения у больных с центральной хориоретинальной дистрофией: дис. ... канд. мед. наук/ Е.В. Сотникова. - М., 2002. - 132 с.
153. Стрижкова, А.В. Применение различных видов лазерной энергии в лечении возрастной макулярной дегенерации/ А.В. Стрижкова// Клиническая офтальмология. - 2005. -Т.6, №1. - С 7-9.
154. Стукалов, С. Е. Динамика клинико-иммунологических показателей при аргон-лазерном лечении заболеваний сетчатки/ С. Е. Стукалов, В.Н. Корниенко, Т.А. Дмитриева// Офтальмологический журнал. - 1997. - №1. - С 23-25.

155. Тамар, Г. Основы сенсорной физиологии/ Г. Тамар // Пер. с англ. - М., Мир, 1976. - 520 с.
156. Тарасова, Л.Н. Глазной ишемический синдром/ Л.Н. Тарасова, Т.Н. Киселева, А.А. Фокин. - М.: Медицина, 2003. - С. 9-13.
157. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования/ Под. ред. Д.П. Дворецкого. - СПб., 1998. - 528 с.
158. Трон, Е.Ж. Заболевания зрительного пути/ Е.Ж. Трон. - Л.: Медицина, 1968.- 511с.
159. Улащик, В.С. Основы общей физиотерапии/ В.С. Улащик, И.В. Лукомский. - Минск, 1997. - 256 с.
160. Федоров, С.Н. Отдаленные результаты лечения дистрофий сетчатки и атрофии зрительного нерва у иностранных пациентов МНТК «Микрохирургия глаза»/ С.Н. Федоров, Н.В. Балашова, Н.Ф. Коростылева // Офтальмохирургия. - 1995.- №4. - С. 28-34.
161. Федоров, С.Н. Способ лечения заболеваний зрительного тракта посредством электростимуляций и устройство для его осуществления/ Федоров, Л.Ф. Линник, Г.М. Антропов// Свидетельство № 632090. - 1990.
162. Федоров, С.Н. Способ лечения заболеваний зрительного тракта/ С.Н. Федоров, Л.Ф. Линник, Г.М. Антропов// Свидетельство № 132513. - 1989.
163. Федоров, С.Н. Функциональные показатели электростимуляции зрительного нерва при его частичной атрофии в результате сосудистой недостаточности/ С.Н. Федоров, Л.Ф. Линник, Н.А. Шигина// Офтальмохирургия. - 1989. - №3. - С. 3-8.
164. Федоров, С.Н. Способ лечения атрофии зрительного нерва/ С.Н. Федоров, А.Н. Шандурина, Л.Ф. Линник// Свидетельство № 14881948. - 1985.
165. Фёдоров, В.Д. Проктология/ В.Д. Фёдоров, Ю.В. Дульцев. - М.: Медицина, - 1984. - С. 384.
166. Фейгенберг, И.М. О месте возникновения возбуждения при пороговом электрическом раздражении нормального глаза/ И.М. Фейгенберг// Проблемы физиологической оптики. - М.-Л.- 1949.- Т. 7. - С. 17-27.

167. Ферстрате, М. Тромбы/ М. Ферстрате, Ж. Фермилен// Пер. с англ. - М.: Медицина, 1986.- 336 с.
168. Форофонова, Т.И. Офтальмопатология при окклюзирующих поражениях сонных артерий: автореф. дисс. ... канд. мед. наук/ Т.И. Форофонова. - Москва, 1985. - 35 с.
169. Форофонова, Т.И. Передняя ишемическая нейропатия/ Т.И. Форофонова, Л.А. Канцельсон// Вестник офтальмологии. - 1981. - № 5. - С. 40-43.
170. Фридович, И. Радикалы кислорода, пероксид водорода и токсичность кислорода/ И. Фридович // Свободные радикалы в биологии. Пер. с англ. - М.: Мир, 1979.- Т.1. - С. 272-314.
171. Фролов, С.А. Тиббиальная нейромодуляция в лечении больных идиопатической и нейрогенной формами функциональной недостаточности анального сфинктера (обзор литературы, первый опыт применения)/ С.А. Фролов, Н.Н. Полетов, И.В. Костарев// Колопроктология. - 2010. - №2 (32). - С. 19-29.
172. Хилько, В.А. Предварительные результаты прямой электростимуляции поврежденных зрительных нервов/ В.А. Хилько, А.Н. Шандурина, Ю.К. Матвеев// Вопросы нейрохирургии. - 1984. - № 3. - С. 35-45.
173. Ходжкин, А. Нервный импульс/ А. Ходжкин. - М.: Мир, 1965.- 125 с.
174. Ходоров, Б.И. Общая физиология возбудимых мембран/ Б.И. Ходоров// Руководство по физиологии. - М.: Наука, 1975. - 408 с.
175. Холодов, Ю.А. Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля/ Ю.А. Холодов, Н.Н. Лебедева. - М., 1992.
176. Хоменко, Е.И. Лечебное действие цвета/ Е.И. Хоменко, Л.В. Зубакина// Немедикаментозные методы лечения: труды Амурской мед. академии. - Благовещенск, 1998. - С. 25-27.
177. Хоу, Сянжу Субтеноновая имплантация коллагеновой губки в лечении дистрофических и ишемических заболеваний сетчатки и зрительного нерва: дис. ... канд. мед. наук/ Хоу Сянжу. – Москва, 2002. - 131 с.

178. Хьюбел, Д. Глаз, мозг, зрение/ Д. Хьюбел// Пер. с англ. - М.: Мир, 1990. - 297 с.
179. Шабалов, В.А. Функциональная нейрохирургия. Лечение тяжелых болевых синдромов / В.А. Шабалов// Клиническая неврология под ред. АН. Коновалова. – М, 2004. - Т. 3, N 2. - С. 403-419.
180. Шабалов, В.А. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов/ В.А. Шабалов, Э.Д. Исагулян// Вопросы нейрохирургии. - 2005. - №4. - С. 11-18.
181. Шабалов, В.А. Что делать с трудной болью?/ В.А. Шабалов, Э.Д. Исагулян. - М.: Реал-Графика, 2008. - 102 с.
182. Шабалов, В.А. Нейромодуляция – современные методы хирургии боли/ В.А. Шабалов, Э.Д. Исагулян// Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008, №1, - С. 16-21.
183. Шагасс, Ч. Вызванные потенциалы человека в норме и при патологии/ Ч. Шагасс. - М., 1975. - 314 с.
184. Шамсула Базай. Диагностика и комплексное лечение заболеваний зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Базай Шамсула.- М., 1996.- 20 с.
185. Шамшинова, А.М. Роль комплексного электрофизиологического метода в диагностике некоторых заболеваний зрительного нерва, проводящих путей и зрительных центров/ А.М. Шамшинова, А.И. Богословский// Научные тр. МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. - М., 1976. - С. 147-160.
186. Шамшинова, А.М. Функциональные исследования в офтальмологии/ А.М. Шамшинова, В.В. Волков. - М.: Медицина, 1999. - 414 с.
187. Шандурина, А.Н. Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямой электростимуляции поврежденных нервов человека/ А.Н. Шандурина // Физиология человека. - 1984. - Т.19, №5. - С. 710-746.
188. Шандурина, А.Н. Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямых электростимуляций пораженных



зрительных нервов: автореф. дис. ... докт. мед. наук/ А.Н. Шандурина. - 1986. - 48 с.

189. Шандурина, А.Н. Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямой электростимуляции поврежденных зрительных нервов человека/ А.Н. Шандурина, В.А. Хилько, Н.П. Бехтерева// Физиология человека. - 1984.-Т.10, №5. - С. 719-746.

190. Шевелев, И.Н. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение травматических поражений плечевого сплетения: дис. ... д-ра мед. наук/ И.Н. Шевелев . - Москва, 1990.

191. Шелякин, А.М. Микрополяризация мозга/ А.М. Шелякин, Г.Н. Понамаренко. - СПб., 2006.

192. Шеремет, Н.Л. Показания и способ применения препарата семакс в лечении заболеваний зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Н.Л. Шеремет. - М., 2000.

193. Шигина, Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование системы лечебных мероприятий при атрофии зрительного нерва: дис. ... докт. мед. наук/ Н.А. Шигина. - Москва, 2003. - 265 с.

194. Шилкин, Г.А. К вопросу о возрастных особенностях внутриглазной гидродинамики/ Г.А. Шилкин, Н.С. Ярцева, А.Н. Андрейцев// Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - №1. - С. 13-17.

195. Шмырева, В.Ф. К механизму действия лазерстимуляции органа зрения/ В.Ф. Шмырева, О.П. Панков, А.М. Котлярский // Офтальмологический журнал. - 1989. - №4. - С . 213-216.

196. Шпак, А.А. Система диагностики патологии зрительно-нервных путей в офтальмохирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук/ А.А. Шпак. - М., 1991.- 47 с.

197. Юсупов, Р.Г. Эффективность чрескожной электростимуляции зрительной системы при частичной атрофии зрительных нервов/ Р.Г. Юсупов, З.М. Сафина, Э.Р. Мулдашев// Вестник офтальмологии. -1994. -№2.- С. 24-27.

**Список зарубежной литературы**

198. Abrahamyan, A. Improving visual sensitivity with subthreshold transcranial magnetic stimulation/ A. Abrahamyan, C.W. Clifford, E. Arabzadeh// Journal of Neuroscience. - 2011. -Vol. 31. - P. 3290-3294.
199. Alfonso, A. Functional characterization of the Na<sup>+</sup>-Fr<sup>2+</sup> exchanger in rat mast cells: Crosstalks between different kinase pathways/ A. Alfonso, M.A. Botana, M.R. Vieytes// European Journal of Pharmacology-Molecular Pharmacology. - Section 15. - 1994. - Vol.3. - P. 289-296.
200. Alo, K.M. New trends in neuromodulation for the management of neuropathic pain / K.M. Alo, J. Holsheimer/ K.M. Alo // Journal of Neurosurgery. - 2002. - Vol. 50. - P. 690-704.
201. Am, J. Cardiology/ American cardiology journal. - 2006. - P. 1144–1149.
202. Ames, B.N. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging/ B.N. Ames, M.K. Shigenaga, T.M. Hagen // Proc. National Academy Science U.S.A. - 1993. - Vol. 90. P. 7915-7922.
203. Ardell, J.L. Chronic spinal cord stimulation modifies intrinsic cardiac synaptic efficacy in the suppression of atrial fibrillation/ J.L. Ardell, R. Cardinal, E. Beaumont// Auton. Neuroscience Basic Clinic- 2014. – Vol. 186 - P. 38–44.
204. Ardell, J.L. Dorsal spinal cord stimulation obtunds the capacity of intrathoracic extracardiac neurons to transduce myocardial ischemia/ J.L. Ardell, R. Cardinal, M. Vermeulen. - Regul. Integr. Comp. Physiol.- 2009. – Vol. 297. - P. 470 - 477.
205. Armstrong, R. W. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin / R.W. Armstrong, P. Steinbok, D. D. Cochrane // Journal of neurosurgery. - 1997.
206. Anderson, V. C. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of non-malignant pain / V. C. Anderson, K. J. Burchiel // Journal of neurosurgery. - 1999.

207. Ban, Y. Two secreted retinal factors regulate different stages of development of the outer blood-retinal barrier/ Y. Ban, S. Wilt, L. J. Rizzolo// *Brain-Res-Dev- Brain-Res.*- 2000.- Vol. 119. - P . 259-267.
208. Baumbach, G.L. Methyl alcohol poisoning. Part 4/ G.L. Baumbach, P.A. Cancilla, G. Martin-Amat// *Arch. Ophthalmol.* - 1977. - Vol. 95. - P. 1859-1865.
209. Beal, M.F. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative disease/ M.F. Beal, B.T. Hyman, W. Koroshetz// *Trends of Neuroscience.* - 1993.- Vol.16.- P. 125-131.
210. Belkin, M. New biological phenomena associated with laser radiation/ M. Belkin, M. Schwartz// *Health.* - 1989. - Vol. 56. - N 5. - P. 687-690.
211. Ben-Nun, J. *Archiv. Ophthalmology.* - 1998. - Vol. 106. - № 2. - P. 754-759.
212. Billman, G.E. A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an in vivo canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development/ G.E. Billman// *Pharmacology Therapy.* - 200. - Vol. 111. - P. 808 -835.
213. Blank M. Na,K-ATPase function in alternating electric-fields. - 1992.- Vol.6.- P. 2434-2438.
214. Blaustein, M.P. Calcium transport and buffering in neurons/ M.P. Blaustein// *Trends Neuroscience.*- 1988.- Vol. 11.- P. 438-443.
215. Blackwooden, W. Greenfield's neuropathology/ W. Blackwood, R. McMenemy. - Baltimore, Williams Wilkins. - 1963. - P. 19-32.
216. Block, F. Effects of antioxidants on ischemic retinal dysfunction/ F. Block, G. Pergande// *Experimental Eye Research.* - 1997. - Vol. 64. - P.559-564.
217. Borjesson, M. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris — a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain/ M . Borjesson, P. Andrell, D. Lundberg// *Pain.* - 2008. - Vol. 140. - P. 501- 508.
218. Boje, K.M. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxide mediate neuronal cell death/ K.M. Boje, P.K. Arora // *Brain Research.* - 1992. - Vol. 587. P 250-256.

219. Bunge, M.B. Ultrastructural study of remyelination in experimental lesion in adult cat spinal cord/ M.B. Bunge, R.P. Bunge, H. Ris// Biophysics. Biochemistry.Cytology.-1961. -Vol. 10.- P. 67-94.
220. Busa, W.B. Metabolic regulation via intracellular pH/ W.B. Busa, R. Nuccitelli// American Journal of Physiology. 1984. - Vol. 246. -N 4. - P. 409-438.
221. Cameron, T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: A 20-year literature review / T. Cameron // Journal of Neurosurgery. - 2004. - Vol. 100. - P. 254-267.
222. Celesia, G. Evoked Potential Testing: Clinical Application/ G. Celesia// Clinical and Experimental Ophthalmology. - 1999. - Vol. 237. - P. 313-325.
223. Coombs, D. W.Continuous intrathecal hydromorphone and Clonidine for intractable cancer pain / D. W. Coombs, R. L. Saunders, J. D. Fratkin// Journal of Neurosurgery - 1986.
224. Corman, M.L. Colon and Rectal Surgery/ M.L. Corman// 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.- 2005. - P. 348-425.
225. Desai, M.Y. Pharmacologic modulation of parasympathetic activity in heart failure/ M.Y. Desai, M.A. Watanabe, A.A. Laddu// Heart Fail. Review.- 2011;16.- P. 179–193.
226. Dicksenson, A. H. Central acute pain mechanisms / A. H. Dicksenson // American medicine. - 1995.
227. Eisner, A. Profound reductions of flicker sensitivity in the elderly: can glaucoma involve the retina distal to ganglion cells ?/ A. Eisner, J. Samples// Applied optics. 1991. -V.30.- N16.- P. 2121-2135.
228. Errando, G. L. Subarachnoid ketamine in swine - pathological findings after repeated doses: acute toxicity; study/ G. L. Errando, CSifre, S. Moliner// Regular anesthesia pain medicine. – 1999.
229. Exchanger, Journal of Membrane Biology. 1986.- Vol. 90.- P. 1-12.
230. Faber, D.S. Electrical field effects: their relevance in central neural networks/ D.S. Faber, H. Korn// Physiology Review. - 1989. - Vol.69. -N 3. - P. 822-863.

231. Floras, J.S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: Clinical implications of an updated model/ J.S. Floras/// Journal of American Cardiology Collegium. - 2009. - Vol. 54. - P. 375 - 385.
232. Florea, V.G. The autonomic nervous system and heart failure/ V.G. Florea, J.N. Cohn// Circ. Res.- 2014. - Vol. 114.- P. 1815-1826.
233. Finkelstein , D. Human electroretinogram near the absolute threshold of vision/ D. Finkelstein, P.Gouras, M. Hoff// Investigation of Ophthalmology. - 1968. - Vol. 7. - P. 214-218.
234. Foreman, R.D. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris/ R.D. Foreman, B. Linderoth, J.L. Ardell// Cardiovascular Research. - 2000. - Vol. 47. - P. 367-375.
235. Forouzanfar, T. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical an lumbar devices are comparabel effective/ T. Forouzanfar, M.A. Kemler, W.E. J1 Weber// British journal of anaesthesiology. - 2004.
236. Findlay, J.M. Posterior tibial nerve stimulation and faecal incontinence: a review/ J.M. Findlay, C. Maxwell-Armstrong// International Journal of Colorectal Diseases. - 2011. - Vol. 26 (3).- P. 65-73.
237. Frelin, C. The regulation of the intracellular p H in cells from vtrtebrates/ C. Frelin , P. Vigne, A. Ladoux, M. Lazdunski // European Journal of Biochemistry. - 1988. - Vol.174.- P. 3-14.
238. Frisen, L. A stady of the neuroretinal basis of visual activity/ L. Frisen, M. Frisen// Clinical Experience in Ophthalmology. - 1981. - Vol. 215. - № 2. - P . 149-157.
239. Fukada, K. Cardiac innervations and sudden cardiac death./ K. Fukada, H. Kanazawa, Y. Aizawa// Circ. Res.- 2015. - Vol. 116 (12). - P. 2005–2019.
240. Gandolfo, G. Ca -channel blockers prevent seizures induced by class of K<sup>+</sup> - channel inhibitors/ G. Gandolfo, C. Gottesmann, J.N. Bidard, M. Lazdunski // European Journal of Pharmacology.- 1989.- Vol. 160.- P. 173-177.

241. Gerhard, K. D. Inhibition of spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPL) thalamic nuclei / K. D. Gerhard, R. P. Yeziarski // Journal of neurophysiology. - 1983.
242. Glidhill, R.F. Morphological characteristics of central demyelination and remyelination. A single-fibre study/ R.F. Glidhill, W.I. McDonald // Annual neurology. - 1977. - №1. - P. 552-560.
243. Gnezditsky, V.V. Specificity and sensitivity of VEP in evaluation of visual function in patient with optic nerve injury treated by transcutaneous electrical stimulation/ V.V. Gnezditsky, S.A. Yeolchijan, N.M. Eleseeva, N.K. Serova // EMS Journal of Neurophysiology. Scientific reports international symposium on electrophysiology in neurology. - Moscow. - 1998. - P. 8-13.
244. Goder, J. The capillaries of the optic nerve/ J. Goder // American Journal of Ophthalmology.- 1974.- Vol.77.- N5. - P. 684-689.
245. Giancarlo, B. Seminars in Neurosurgery/ B. Giancarlo, A.D. Sharan. - 2004. - Vol. 15.- N. 2/3.
246. Gibbons, D.D. Neuromodulation targets intrinsic cardiac neurons to attenuate neuronally mediated atrial arrhythmias/ D.D. Gibbons, E.M. Southerland, D.B. Hoover// American Journal of Physiology. Regul. Integr. Comp. Physiol.- 2012.- Vol. 302. - P 357–364.
247. Greve, E.X. The Peritest, a new automatic semiautomatic perimeter/ E.X. Greve, F. Dannheim, D. Bakker// International Ophthalmology - 1982. - Vol. 5. - N 3. - P. 201-204.
248. Grinstein, S. Osmotic activation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter during volume regulation/ S. Grinstein, A. Rothstein// Biochemical Society Transactions. - 1994.- Vol. 22.- P. 513-515.
249. Gross, R. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers/ R. Gross, S. Hensley, F. Gao// Ophthalmology. - 1999. - Vol. 43 ( Suppl. 1). - P. 162-170.
250. Gybels, J.S. European Journal of Pain/ J.S. Gybels, J. Erdine, B. Maeyaert. - 1998. - Vol. 2. - P. 203- 209.

251. Halliday, A. Evoked Potential in clinical Testing.-1982.- P. 187.
252. Halliwell, B.L. Free Radicals in the Brain/ B.L. Halliwell, L. Packer, Y. Prilipko// Aging, Neurological and Mental Disorders.- Berlin. - 1992. - P. 21-40.
253. Harrison, B.M. Remyelination after transient experimental compression of the spinal cord/ B.M. Harrison, W.I. McDonald // Annual neurology. - 1977. - Vol. 1. - P. 542-551.
254. Hotouras, A. Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) improves functional outcomes in patients with faecal incontinence/ A. Hotouras, M. Thaha, D. Boyle// Colorectal Diseases. - 2011. - Vol. 13. - P. 6 -12.
255. Hoogendam, J.M. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain/ J.M. Hoogendam, G.M. Ramakers, V. Di Lazzaro// Brain Stimulation. - 2010. - N 3(2). - P. 95- 118.
256. Hoyng, C.B. Vision rehabilitation of patient with old-age macular degeneration/ C.B. Hoyng, C.A. Verezen, P.T. Jong// Ned. Tijdschr. Geneesk. - 1998. - Vol. 142. N.4.- P.164-169.
257. Hughes, J. Identification of two related\* pentpeptides from the brain with potent opiate agonis activity/ J. Hughes, T. W. Smith, HI W. Kosterlitz et ah // Nature. - 1975.
258. Hull, R. Peak identification in visual evoked potential/ R. Hull// Psychophysiology. -1973.-Vol. 10.- №1.- P. 52-61.
259. Jacobson, M. Development neurobiology/ Jacobson M.// N-Y.Hdt, Rinehart and Winston. - 1970. - P. 150-158.
260. Japan, N. Phys. Rew/ N. Japan, D. Benett, J. Herrio. - 1961. - P. 106-110.
261. Johnson, E.MJr. Molecular mechanisms of developmental neuronal death/ E.MJr. Johnson, T.L. Deckwerth// Annual Neuroscience. - 1993. - Vol. 16. - P. 31-46.
262. Kavet, R.I. Emerging issues in extremely-low-frequency electric and magnetic field health/ R.I. Kavet, R.S. Banks// Environment Research. - 1986. - N 39. - P. 386-404.

263. Karu, T. Photobiology of low-power laser effects/ T. Karu// Health Physics., 1989. - Vol. 56. - N 5. - P. 691-704.
264. Kember, G. Neural control hierarchy of the heart has not evolved to deal with myocardial ischemia/ G. Kember, J.A. Armour, M. Zamir// Physiology Genomicscience. -2013. - Vol. 45.- P. 638-644.
265. Kemler, M. A. Impact of spinal cord stimulation<sup>^</sup> on sensory characteristics in complex regional pain syndrome Type I/ M. A. Kemler, J. P. Hi Reulen, G. A. M. Barendse// Anesthesiology. - 2001.
266. Khodorov, B. On the origin of a sustained increase in cytosolic Ca concentration after a toxic glutamate treatment of the nerve cell culture/ B. Khodorov, V. Pinelis, V. Golovina// FEBS Letters. - 1993. - Vol. 324. - P. 271-273.
267. Kholodov, J.A. Investigations of reactions of mammalian brain to static magnetic field/ J.A. Kholodov, S.N. Alexandrovskaya, S.N. Lukjanova// Biological Effects of Magnetic Fields. - Vol.2. -New York: Plenum Press, 1969. - P. 215-219.
268. Kiriakopoulos, E. T. Functional magnetic resonance imaging: A potential tool for the evaluation; of spinal cord stimulation: Technical case report/ E. T. Kiriakopoulos, R. R. Tasker// Neurosurgery. – 1997.
269. Kumar, K. Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost effectiveness analysis/ K. Kumar, S. Malik, D. Demeria// Neurosurgery. - 2002. - Vol. 51. - P. 106-116.
270. Klaver, C.C. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study/ C.C. Klaver, R.C. Wolfs, J.J. Assink // Archive of Ophthalmology.- 1998.-Vol. 116.-N.12.- P. 1646-1651.
271. Klein, R. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy/ R. Klein, B.E. Klein, S.C. Jensen// Archive of Ophthalmology.- 1998. - Vol. 116, N.4- P. 506-513.
272. Kontiao A., Resnic J./ American Journal of Ophthalmology. - 1966. - Vol.62. - N 3.- P. 524-528.



273. Labajos, M. Effect of the irradiation of the Ga-As diode laser on intestinal absorption: in vivo and in vitro studies/ M. Labajos, Fernandes-Feres// *Laser*. - 1986. -Vol. 2.- P. 21-25.
274. Lednev, V.V. Possible Mechanism for the Influence of Weak Magnetic Fields on Biological/ V.V. Lednev// *Bioelectromagnetics*. - 1991. - Vol. 12. - P . 71-75.
275. Lieberman, M.C. Embolic ischemic optic neuropathy/ Lieberman M.C., Shahi A., Green W.R. // *American Journal of Ophthalmology*. - 1978. - Vol. 86. - P. 206.
276. Linderoth, B. Sympathetic mediation of peripheral vasodilatation induced by spinal cord stimulation. Animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor subtypes / B. Linderoth, P. Herregodts, B. A. Meyerson// *Neurosurgery*. - 1994.
277. Lopshire, J.C. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model/ J.C. Lopshire, X. Zhou, C. Dusa// *Circulation*. - 2009. – Vol. 320. - P. 286–294.
278. Liu, Y. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure/ Y. Liu, W.S. Yue, S.Y. Liao// *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. - 2012. - Vol. 23. - P. 534–540.
279. Lyamina, N.P. The interval hypoxia training for the treatment of cardiac rhythm disorders in patients with neurocirculatory distonia/ N.P. Lyamina, B.G. Piljavsky// *Hypoxia Medical Journal*. -1995.- N1. - P. 18-19.
280. Macey, P.M. Differential responses of the insular cortex gyri to autonomic challenges/ P.M. Macey, P. Wu, R. Kumar// *Neuroscience. Basic. Clinical*.- 2012. - Vol. 168.- P. 72-81.
281. Mannheimer, C. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action / C. Mannheimer, T. Eliasson, B. Andersson// *British medicine journal*. – 1993.
282. Mannheimer, C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris / C. Mannheimer, C. A. Carlsson, K. Ericsson// *Europaen heart journal*. - 1982.

283. Mayer, M.L. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in mammalian neurons/ M.L. Mayer, R.J. Miller// Trends of Pharmacology Science. -1991.- P. 36-42.
284. Mayer, F.B. Calcium, neuronal hyperexcitability and ischemic injury/ F.B. Mayer// Brain Research Review. - 1989. - Vol. 14. - P. 227-243.
285. Mao, J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions/ J. Mao, D. D. Price, D. J. Mayer// Pain. – 1995.
286. Mentis, B.B. Posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence after partial spinal injury: preliminary report/ B.B.Mentis, O. Ytiksel// Tech Coloproctology. - 2007. – Vol. 11 (2). - P. 115-119.
287. McCord, J.M. Superoxid radical: controversies, contradictions, and paradoxes/ J.M. McCord// Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (PSEMB).-1995.- Vol.209.- P. 112-117.
288. McGudmandsson, M. Plasma, serum and Whole-Blood Viscosity Variations with Age, Sex and Smoking Habits/ M. McGudmandsson, A. Bjelle// Angiology. - 1993. - Vol. 44. - P. 384-391.
289. Mikelberg, F. Axon count and axon diameter distribution/ F. Mikelberg, S. Drance// Ophthalmology.- 1989. -Vol.96.- P. 1325-1328.
290. Mikelberg, F.S. Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area/ F.S. Mikelberg, H.M. Yidegilgne, V.A. White// Ophthalmology. - 1991. - Vol. 98. - N 1. - P. 60-63.
291. Murota, S. Involvement of adhesion molecules in vascular endothelial cell injury by oxygen radicals released from activated leukocytes/ S. Murota, H. Fujita, I. Morita// Intractable vasculitis syndromes. - 1993. - P. 115-122.
292. Murphy, J. The influence of pH and temperature on some physical properties of normal erythrocytes from patients with hereditary spherocytosis/ J. Murphy// Journal of Laboratory Clinical Medicine. - 1967. - Vol. 69. - P. 758-775.
293. Navarro, J.M. Sacral root neuromodulation as treatment for fecal incontinence. Preliminary results/ J.M. Navarro, A. Arroyo Sebastian, F. Perez Vicente// Review Esp Enferm Dig. - Madrid. - 2007. – Vol. 99 (11). - P. 636-642.

294. Neufeld, A. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma/ A. Neufeld// *Archive of Ophthalmology*.- 1999.- Vol. 117.- N8. - P.1050-1060.
295. Nilsson, S. The significance of nitric oxide for parasympathetic vasodilatation in the eye and other orbital tissues in the cat/ S. Nilsson// *Experience of Eye Research*. - 2000. -Vol. 70. - P. 61-72.
296. Nissan, M. He-Ne laser irradiation delivered transcutaneously: its effect on the sciatic nerve of rats/ M. Nissan, S. Rochkind, N. Rason// *Laser, surgery and medicine*. - 1986.- Vol. 6.- P. 435-438.
297. Nowak , T.S. Reprogramming of Gene Expression after Ichemia/ T.S. Nowak, Jr. Nowak, M. Kiessling// *Cerebral ischemia*. - 1999.- P. 145-217.
298. Olshansky, B. Parasympathetic nervous system and heart failure: Pathophysiology and potential implications for therapy/ B. Olshansky, H.N. Sabbah, P.J. Hauptman// *Circulation*. – 2008. – Vol.118. - P. 863-871.
299. Papadopoulos, C.E. Predictors of left ventricular remodelling after reperfused acute myocardial infarction./ C.E. Papadopoulos, H.I. Karvounis, G. Giannakoulas// *Journal of Cardiology*. – 2007. - P. 1024-1025.
300. Pilcher, W. H. Immunocytochemical localization of proopiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia / W. H. Pilcher, S. A. Joseph, J. V. Mc Donald// *Journal of neurosurgery*. - 1988.
301. Piomelli, D. Lipoxigenase metabolites of arachidonic acid in neuronal trabsmembrane signaling/ D. Piomelli, P. Greengard// *Trends of Pharmacology Science*. - 1990. - Vol. 11.- P. 367-373 .
302. Politis, M.J. Mammalian optic nerve regeneration following the application of electric fields/ M.J. Politis, M.F. Zanakis, B.J. Albala// *Journal of Trauma*. - 1998. - Vol. 28. - P. 1548-1552.
303. Rochkind, S. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats/ S. Rochkind, L. Barrnea, N. Razon// *Neurosurgery*. - 1987. - Vol. 20. - N 6. - P.843-847.

304. Rochkind, S. Respons of peripheral nerve to He-Ne laser: experimental studies/ S. Rochkind, M. Nissan, Barr-Neal// *Lasers. Surgery. Medicine.* - 1987. - Vol. 7. - N 5. - P. 441-443.
305. Rochkind, S. The in-vivo-nerve respons to direct low energy laser irradiation/ S. Rochkind, M. Nissan, R. Lubart// *Acta neurochir.* – Wien,1988. - Vol. 94. - N 1-2. - P. 74-77.
306. Rochkind, S. Systemic effects of low power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneus wounds, and burns/ S. Rochkind, M. Rocco, M. Nissan// *Lasers. Surgery. Medicine.* - 1989. - Vol. 19. - N 2 . - P. 174-182.
307. Rochkind, S. Laser therapy — a new modality in the treatment of peripheral erve injuries (twenty-five years experience from basic science to clinical studies)/ S. Rochkind// 8th International Congress of the European Medical Laser association: books of abstract. - Moscow, 2001. - P. 40-41.
308. Saade, N. E. Effects of lesions in the anterodorsal columns and dorsolateral funiculi on self-mutilation behavior in tats / N. E. Saadé, S. F. Atweh, S. J. Jabbur// *Pain.* - 1990.
309. Sabel Bernhard A., Anton B. Fedorov, Nicole Naue. - *Restorative Neurology and Neuroscience.* - 2011.- Vol. 29. - P. 493-505.
310. Sanderson, J. E. Epidural spinal electrical' stimulation for severe angina. A study of effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischemia / J. E. Sanderson, P. Brooksby, D. Waterhouse// *European heart journal.* - 1992.
311. Sandkiihler, J. Characterization of inhibition of a spinal nociceptive reflex by stimulation-medially and laterally in'the bidbrain and medulla in the pentobarbital-anesthetized rat/ J. Sandkiihler, G. F. Gebhart// *Brain research.* - 1984.
312. Savoye, C. REmodelage VEntriculaire study group. Left ventricular remodelling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage Ventriculaire [REVE] study group)/ C. Savoye, O. Equine, O. Tricot// *American Journal of Cardiology.* - 2006. -Vol. 98 - P. 1144–1149.

313. Schaible, H. G. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis/ H. G. Schaible, R. F. Schmidt// *Journal of neurophysiology.* - 1998.
314. Schaller, G. Repetitive transcranial magnetic stimulation influences mood in healthy male volunteers/ G. Schaller, B. Lenz, K. Friedrich// *Journal of Psychiatric Research.* - 2011.
315. Schoffermann, J. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation/ Schoffermann *Journal.* – *Spine*, 2003. - Vol. 3. - P. 400-403.
316. Schwartz, M. Regenerating fish optic nerves and a regeneration like response in injuries of adult rabbits/ M. Schwartz, M. Belkin, A. Horel// *Science.* - 1985. - P.600-603.
317. Schwartz, M. Effects of low-energy He-Ne laser irradiation on posttraumatic degeneration of adult rabbit optic nerve/ M. Schwartz, A. Doron, M. Erlich// *Laser Surgical Medicine.*-1987.-Vol. 7.- P. 51-55.
318. Segato, T. Age-related macular degeneration/ T. Segato, E. Midena, M.C. Blarzino// *Aging Milano.* - 1993. - Vol. 5. - N.3. - P. 165-176.
319. Sendtner, M. Ciliary neurotrophic factor prevents degenerations of motor neurons in mouse mutant progressive motor neuropathy/ M. Sendtner, H. Schmalbruch, K.A. Stockli// *Nature.*- 1992.- Vol.358.- P. 502-504.
320. Shaafi, R.I. Chemotactic stimuli induced changes in the pH of rabbit neutrophils/ R.I. Shaafi, P.H. Naccache, T.F.P. Molski. - 1982. - 513-525.
321. Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B./*Anesthesia Research.* - 1967. - Vol. 46. - P. 299-304.
322. Shealy, C. N. Dorsal column stimulation: optimization of application/ C. N. Shealy// *Surgical neurology.* - 1975
323. Shimizu, T. Arachidonic acid cascade and signal transduction/ T. Shimizu, L.S. Wolfe// *Journal of Neurochemistry.* - 1990.- Vol. 55.- P. 1-15.
324. Shiose, V.D. Complex thremment chronic glaucoma/ V.D. Shiose// *Glaucoma.* - 1989. -Vol. I.- P. 41-49.

325. Snyder, S.H. Janus faces of nitric oxide ( news; comment )/ S.H. Snyder// Nature. - 1993. - Vol. 364. - P. 626-632.
326. Snyder, S.H. Nitric oxid: first in a new class of neurotransmitters/ S.H. Snyder// Science. -1992. - Vol. 257. - P. 494-496.
327. Southerland, E.M. Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia-induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons./ E.M. Southerland, D.M. Milhorn, R.D. Foreman// American Journal of Heart Physiology. - 2007. – Vol.292. – P. 311–317.
328. Southerland, E.M. Activated cranial cervical cord neurons affect left ventricular infarct size and the potential for sudden cardiac death/ E.M. Southerland, D.D. Gibbons, S.B. Smith// Neuroscience. - 2012. – Vol.169 - P. 34–42.
329. Stiller, C.O. Release of gammaaminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats/ C.O. Stiller, J.G. Cui, W.T. O'Connor// Neurosurgery. - 1996. – Vol. 39. - P. 367-374.
330. Szaflarski, J.P. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia/ J.P. Szaflarski, J.Vannest, S.W. Wu// Medical Science Monitor. – 2011.- Vol. 17. - P. 132- 139.
331. Tracy C./ Journal of Neurosurgery. - 2004. - Vol. 100. - P. 254—267.
332. Tronnier, V. Percutaneous implant protocol / V. Tronnier// European journal of pain.- 1999.
333. Tso Mom, Optic disc edema in raised intracranial pressure: Axoplasmic transport in experimental papilledema/ Tso Mom, S.S. Hayrch// Archive of Ophthalmology. - 1977. - Vol. 95. - P. 1458-1462.
334. Ursni, F. Oxidative stress: oxidants and antioxidants/ F. Ursni, M. Maiorino, A. Sevanian. - London. - 1991. - P. 319-336.
335. Vanhoutte, P. Endothelial dysfunction and atherosclerosis/ P. Vanhoutte// European Heart Journal.- 1997. - Vol.18. - P. 57-74.

336. Vaseghi, M. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up/ M. Vaseghi, J. Gima, C. Kanaan// *Heart Rhythmology*. - 2014. – Vol 11. - P. 360–366.
337. Vitton, V. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for fecal incontinence in inflammatory bowel disease patients: A therapeutic option?/ V. Vitton, H. Damon// *Inflammation Bowel Diseases*, - 2009. – Vol. 15. - P. 402-405.
338. Vitton, V. Transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence: effects on symptoms and quality of life/ V. Vitton, H. Damon, S. Roman// *Journal of Colorectal Diseases*. - 2010. - Vol. 25. - P.17-20.
339. Walker, S. E. Hydromorphone and morphine stability in portable infusion pump cassettes and minibags / S. E. Walker, C. Coons, D. Matte// *Canada journal of Hospital pharmacology*. - 1988.
340. Wang, H.J. Cardiac sympathetic afferent denervation attenuates cardiac remodeling and improves cardiovascular dysfunction in rats with heart failure/ H.J. Wang, W. Wang, K.G. Cornish// *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. - P. 745–755.
341. Watanabe, H. Alterations of human erythrocyte membrane fluidity by oxygen-derived free radicals and calcium/ H. Watanabe, A. Kobayashi, T. Yamamoto// *Free Radic. Biology Medicine*.- 1990.- Vol.8. - N6. - P. 507-514.
342. Watson, W.E. Observation on the nucleolar and total cell body nucleic acid of injured nerve cells/ W.E. Watson// *J. Physiol*.- 1968.-Vol.196.- P.655-676.
343. Weaver, J.C. Biological effects due to weak electric and magnetic fields: the temperature variation threshold/ J.C. Weaver, T.E. Vaughan, G.N. Martin // *Biophysics Journal*.- 1999. - N 76. - P.3026-3030.
344. William, T. H. and al. Retinal burn thresholds for the He-Ne laser in the Rhesus Monkey/ T. H. William, W.I. Geeraets// *Archive ophthalmology*. - 1970. - Vol. 84. - P. 797-809. .
345. Xia, Y. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury/ Y. Xia, T. Dawson// *Proc. National Science. USA*. - 1996. - Vol. 34. - P. 6770-6774.
346. Young R.F.// *Current Science*. - 1997. - N 1. - P. 182-191.

347. Zhang, D. Two forms of inhibition of spinothalamic tract neurons produced by stimulation of the periaqueductal gray and the cerebral cortex/ D. Zhang, C. M. Owens, W. D. Willis// Journal of neurophysiology. - 1991.