

МАКУЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕТЧАТКИ
В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ШТАРГАРДТА, ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

О.Н. ДЕМЕНКОВА*, И.В. ЗОЛЬНИКОВА*, В.Л. ИЖЕВСКАЯ***, М.Е. ИВАНОВА**, Д.И. РЯБЦЕВ*,
Е.В. РОГАТИНА*, И.В. ЕГОРОВА*, С.Ю. РОГОВА*, В.В. СТРЕЛЬНИКОВ***, А.С. ТАНАС***

*ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, г. Москва, Россия, 105062

**ООО «Офтальмик», улица Бардина, д. 4, г. Москва, Россия, 119334

***ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, ул. Москворечье, д. 1, Москва, Россия, 115478

Аннотация. Целью работы явилась оценка показателей современных методов визуализации сетчатки (оптической когерентной томографии и аутофлуоресценции) и их взаимосвязи с современными электроретинографическими методами исследования при болезни Штаргардта, верифицированной молекулярно-генетическими методами. Выявлено, что изменения макулярной электроретинограммы на красный стимул коррелируют с показателями, полученными при спектральной оптической когерентной томографии: обратная корреляционная взаимосвязь высокой степени обнаружена между протяженностью нарушенной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и амплитудой а-волны макулярной электроретинограммы ($r=-0,83$, $p<0,01$), что указывает на взаимосвязь снижения функции фоторецепторов со структурным нарушением зоны сочленения наружного и внутреннего сегмента фоторецепторов. Корреляция между протяженностью поперечного дефекта и амплитудой b-волны макулярной электроретинограммы ($r=-0,37$, $p<0,01$) свидетельствует о тесной взаимосвязи между электрогенезом средних слоев сетчатки (биполярных клеток) в фовеа и биометрическими маркерами структурных изменений фоторецепторов при болезни Штаргардта. Отличительным признаком болезни Штаргардта, выявляемым методом спектральной ОКТ, являются гиперрефлективные очажки, локализующиеся в РПЭ, достигающие до наружного ядерного слоя в сочетании с разрушением линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов. Особенностью аутофлуоресценции при болезни Штаргардта является сочетание гипофлуоресценции в зоне фовеа с гипофлуоресцирующими пятнами на заднем полюсе. Впервые в российской популяции обнаружены этиологические мутации в гене *ABCA4*: rs1800553 (Gly1961Glu), rs61752418 (Asp1093Gly), rs61751374 (Ala1038Val), rs201471607 (Asn965Ser), rs1801581 (Arg943Gln), rs75197161 (Gly863Ala delG863), rs76157638 (Arg653Cys) и rs61751392 (Leu541Pro) *ABCA4*, ассоциированные с болезнью Штаргардта.

Ключевые слова: Штаргардта болезнь, электроретинография макулярная, томография, оптическая когерентная, аутофлуоресценция, молекулярная генетика

MACULAR ELECTRORETINOGRAPHY AND METHODS OF RETINA VISUALIZATION
IN DIAGNOSTICS OF STANDARD STARGARDT DISEASE, VERIFIED BY MOLECULAR GENETIC
METHODS

O.N. DEMENKOVA*, I.V. ZOLNIKOVA*, V.L. IZHEVSKAYA***, M.E. IVANOVA**, D.I. RYABTSEV*,
E.V. ROGATINA*, I.V. EGOROVA*, S.YU. ROGOVA*, V.V. STRELNIKOV***, A.S. TANAS***

*FGBU "Helmholtz Moscow research Institute of Eye Diseases" of the Ministry of Health of Russian Federation,
Str. Garden-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, Russia, 105062

**ООО "Oftalmic", Bardin Street, 4, Moscow, Russia, 119334

***FGBU "Medico-Genetic Research Center" RAMS, str. Moskvoreche, 1, Moscow, Russia, 115478

Abstract. The aim of the study was to assess the data concerning the modern methods of retina visualization (optical coherence tomography and autofluorescence) and its interrelation with the data concerning the modern electroretinographic methods for research of Stargardt disease, verified with the help of molecular genetic methods. It was found that the shift of macular electroretinogram to the red stimulus correlates with the parameters of optic coherent tomography: inverse high correlation between the "transverse defect" and a-wave amplitude of macular electroretinogram ($r=-0,83$, $p<0,01$), thus indicating interconnection between lowering of photoreceptor function and structural changes of junction between outer and inner photoreceptor segments. Correlation between the "transverse defect" and b-wave amplitude of macular electroretinogram ($r=-0,37$, $p<0,01$) proves the existence of interrelation between electrogenesis of middle retina layers (bipolar cells) in fovea and biometrical markers of structural changes in photoreceptors caused by Stargardt disease. The hallmarks of Stargardt disease, revealed by the optical coherence tomography, are the hyperreflective spots, localized in retinal pigment epithelium and reaching the outer nuclear layer, together with the damaged interface line of the outer and inner photoreceptors segments. Autofluo-

resence caused by Stargardt disease demonstrates combination of hypofluorescence in fovea with hypofluorescence in the posterior pole. For the first time the following etiologic mutations of *ABCA4* gene, associated with Stargardt disease were revealed in Russian population: rs1800553 (Gly1961Glu), rs61752418 (Asp1093Gly), rs61751374 (Ala1038Val), rs201471607 (Asn965Ser), rs1801581 (Arg943Gln), rs75197161 (Gly863Ala delG863), rs76157638 (Arg653Cys) and rs61751392 (Leu541Pro) *ABCA4*.

Key words: Stargardt disease, electroretinography, macular, tomography, optical coherent, autofluorescence, molecular genetics.

Болезнь Штаргардта представляет собой наиболее часто встречающуюся в детском и юношеском возрасте наследственную дегенерацию сетчатки, которая была описана К. Stargardt в начале XX в. Клинически выявляется макулярная дегенерация, которая может сочетаться с желтыми полиморфными очажками, расположенными парамакулярно или диффузно рассеянными по заднему полюсу глаза [3]. Болезнь Штаргардта относится к болезням пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. Тип наследования в подавляющем большинстве случаев – аутосомно-рецессивный [4,6]. Распространенность заболевания, составляет 1:10 000 [2].

Цель исследования – оценить взаимосвязь электроретинографических показателей и показателей методов визуализации при болезни Штаргардта и определить роль этих исследований в диагностике и дифференциальной диагностике верифицированной молекулярно-генетическими методами болезни Штаргардта.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 42 пациента (84) глаза в возрасте 17±8,7 лет с болезнью Штаргардта. Выполнялись визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. Хроматическая макулярная ЭРГ (М-ЭРГ) на красный, зеленый и синий стимул и другие электроретинографические исследования выполнены на ретинографе научно-медицинской фирмы MBN (Россия). 10 человек (20 глаз) были обследованы для визуализации сетчатки и оценки ее структуры методом *оптической когерентной томографии* (ОКТ) со спектральным интерферометром (спектральной ОКТ), на приборе Spectralis® HRA+ OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Протоколы сканирования включали волнометрический скан макулы с центром в фовеа (73 горизонтальных В-скана, покрывающих сверху вниз зону в 4,6 мм). Проводилась качественная оценка структурных изменений сетчатки и количественная оценка толщины центральной сетчатки, тотального макулярного объема и протяженности отсутствующей гиперрефлексивной линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов с использованием стандартного программного обеспечения. Макулярная карта включала центральное поле диаметром 1 мм, внутренние и наружные поля с диаметрами 2,22 мм и 3,45 мм соответственно. Количественные параметры сравнивались с нормативной базой Heidelberg и с опубликованными нормативными показателями Heidelberg-Spectralis® HRA+OCT. Аутофлюоресценция проводилась на ретинальном ангиографе HeidelbergSpectralis® HRA+OCT в режиме стандартной аутофлюоресценции. Статистический анализ производился в программе Statistica 7.0 и включал параметрическую статистику, достоверность различий и коэффициент корреляции Спирмена.

Молекулярно-генетические исследования проведены к.м.н. М.Е.Ивановой (ООО «Офтальмик») и В.В.Стрельниковым (ФГБУ «МГНЦ РАМН»). Скрининг мутаций в ДНК, экстрагированной из лимфоцитов периферической крови обследуемых, проводили с использованием набора олигонуклеотидных праймеров Ion Ampliseq Inherited Disease Panel (Life Technologies, США). Для параллельного полупроводникового секвенирования кодирующих областей генов использовали прибор Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). Результаты секвенирования проанализированы с использованием программного обеспечения Torrent Suite, в составе: Base Caller (первичный анализ результатов секвенирования); Torrent Mapping Alignment Program - TMAP (выравнивание последовательностей относительно референсного генома NCBI build 37 - hg19); Variation Caller (анализ вариаций нуклеотидных последовательностей). Аннотация функционального значения генетических вариаций и фильтрация известных полиморфизмов с использованием базы данных dbSNP проведены с помощью компьютерной программы ANNOVAR. Визуальный анализ данных, ручная фильтрация артефактов секвенирования и выравнивания последовательностей осуществлялись с использованием программы Integrative Genomic Viewer – IGV.

Результаты и их обсуждение. При офтальмоскопии выявлены следующие офтальмоскопические проявления: макулярная дегенерация без желтых пятен (5 пациентов, 10 глаз), макулярная дегенерация с парафовеальными желтыми пятнами (8 пациентов, 16 глаз) (рис.1 а,б), макулярная дегенерация с желтыми пятнами, расположенными по всему главному дну (28 пациентов, 56 глаз) (рис.2 а,б) и желтопятнистое глазное дно/ fundus flavimaculatus (1 пациент, 2 глаза).

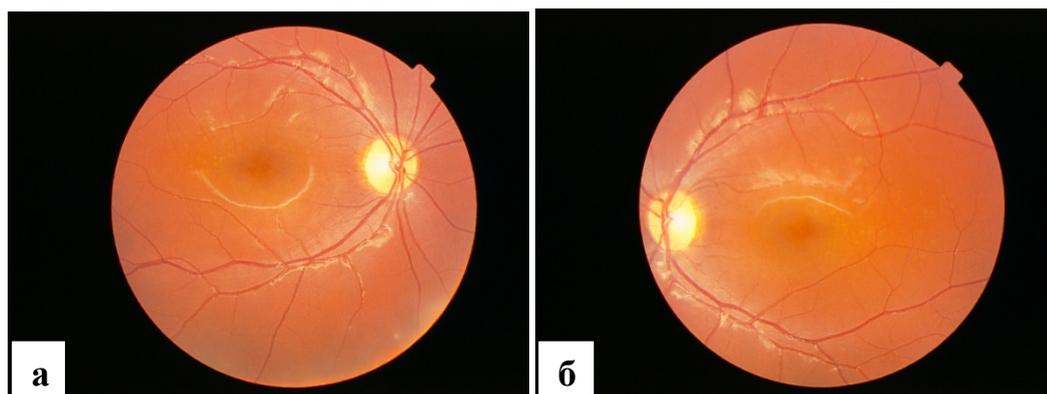


Рис. 1 Фотография глазного дна пациента с болезнью Штаргардта, проявляющуюся макулярной дегенерацией с парафовеальными желтыми пятнами а) правого глаза б) левого глаза

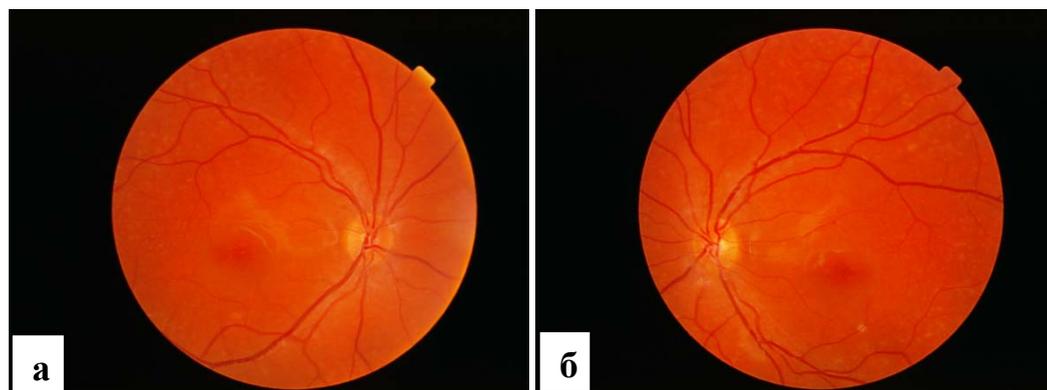


Рис. 2. Фотография глазного дна пациента с болезнью Штаргардта, проявляющуюся макулярной дегенерацией с желтыми пятнами, расположенными по всему глазному дну а) правого глаза б) левого глаза

По данным спектральной ОКТ выявлено снижение *тотального макулярного объема* (ТМО), который составил $5,6 \pm 0,98 \text{ мм}^3$ (при норме $7,7 \pm 0,25 \text{ мм}^3$). В фовеальной области выявлено значительное уменьшение толщины сетчатки. В центре она составила $132,8 \pm 11,2 \text{ мкм}$ (норма $270 \pm 22 \text{ мкм}$). Также было выявлено уменьшение толщины сетчатки в перифовеальной зоне (1-3 мм) до $229 \pm 21,7 \text{ мкм}$ (норма $332 \pm 19 \text{ мкм}$) и до $239 \pm 22 \text{ мкм}$ (норма $332 \pm 20 \text{ мкм}$) в парафовеальной зоне 3-6 мм от центра фовеолы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели спектральной ОКТ при болезни Штаргардта: среднее значение и стандартное отклонение

	ТМО, мм ³	Толщина сетчатки, мкм		
		Центр 1 мм	Перифовеа 1-3 мм	Парафовеа 3-6 мм
Норма	$7,7 \pm 0,25$	270 ± 22	332 ± 19	332 ± 20
среднее значение	5,7	132,8	228,8	239,0
стандартное отклонение	0,98	11,23	21,69	21,9

На спектральной ОКТ визуализированы изменения *ретиального пигментного эпителия* (РПЭ) в виде гиперрефлективных очажков (рис.3 а,б), достигающих до наружного ядерного слоя и нарушение гиперрефлективной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов.

Во всех случаях регистрирующейся ЭРГ отмечалось удлинение латентности а-волны и снижение амплитуды а и б-волн М-ЭРГ на красный стимул по сравнению с возрастными нормами ($p < 0,001$), что свидетельствовало о включении в патологический процесс фоторецепторов и биполярных клеток макулярной области (рис.4). В 35% случаев (30 глаз) М-ЭРГ на красный стимул не регистрировалась. М-ЭРГ на зеленый стимул была субнормальна в 19% случаев (16 глаз), 58% показателей соответствовали возрастной норме (48 глаз), а в 23% случаев не регистрировалась (20 глаз). М-ЭРГ на синий стимул соответствовала норме (табл. 2).

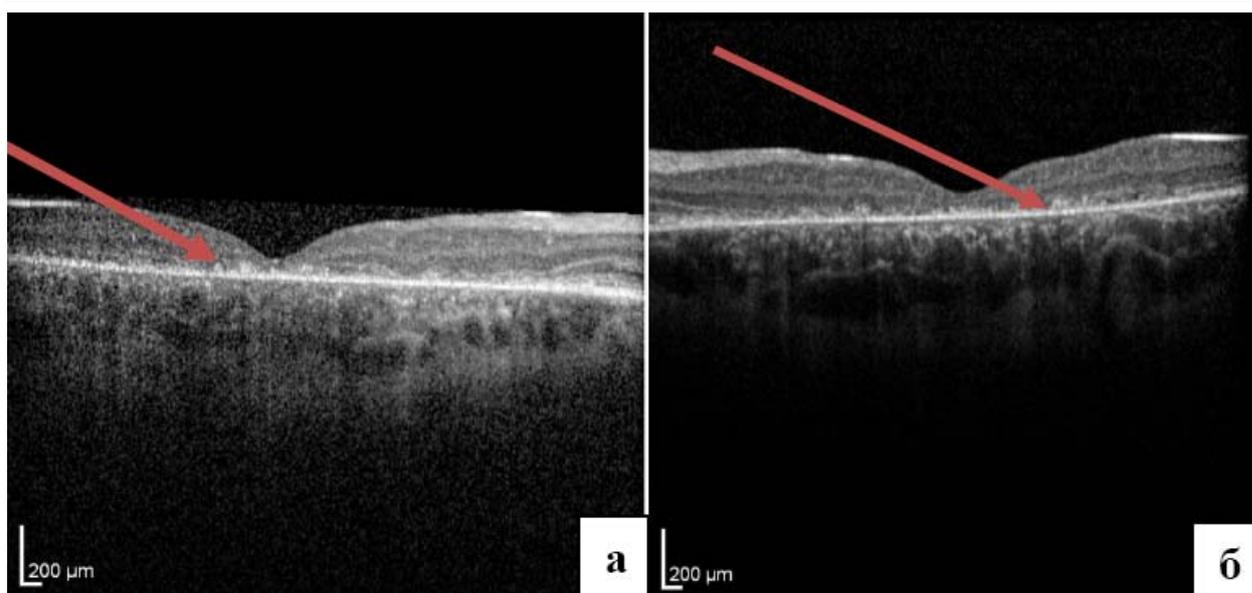


Рис. 3. Спектральная ОКТ выявляет в фовеа гиперрефлективные очажки в слое РПЭ, доходящие до наружного ядерного слоя сетчатки (на них указывают стрелки) а) правого глаза, б) левого глаза

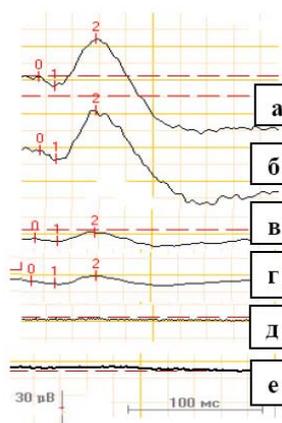


Рис. 4. МЭРГ на красный стимул в норме а – правый глаз, б – левый глаз; субнормальная в – правый глаз, г – левый глаз, отсутствующая д – правый глаз, е – левый глаз

Таблица 2

Показатели М-ЭРГ при болезни Штаргардта

МКОЗ	МЭРГ на красный стимул				М-ЭРГ на зеленый стимул				М-ЭРГ на синий стимул				
	а-волна		в-волна		а-волна		в-волна		а-волна		в-волна		
	ампли-туда	латент-ность	ампли-туда	латент-ность	ампли-туда	латент-ность	ампли-туда	латент-ность	ампли-туда	латент-ность	ампли-туда	латент-ность	
норма	1≥	3,62±1,1	24,85±2,2	16,72±4,8	54,84±4,2	5,29±1,7	26,59±2,1	31,89±6,3	63,73±9,6	9,08±5,5	29,27±1,7	51,5±15,7	68,78±8,1
среднее значение	0,15	2,41	34,53	5,70	61,72	4	35,61	20,00	77,00	4,64	38,74	30	80,55
стандартное отклонение	0,17	1,8	9,2	4,5	9,4	2,8	7,5	10,8	8,4	3,0	7,6	28,7	9,7

По спектральной ОКТ при болезни Штаргардта нами была произведена количественная оценка протяженности отсутствующей гиперрефлективной линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, которая существует в норме и упоминается в литературе также как «интерфейс наружных и внутренних сегментов фоторецепторов». Нарушение линии интерфейса, или «площадь поперечного дефекта», на спектральной ОКТ при болезни Штаргардта составляет 1530±479 мкм. Разрушение линии интерфей-

са сопровождается снижением амплитуды а- и b-волн М-ЭРГ. Выявлена высокая обратная корреляционная зависимость ($r=-0,83$, $p<0,01$) между протяженностью зоны отсутствия интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов с амплитудой а-волны М-ЭРГ на красный стимул, и корреляция средней степени между этим показателем и амплитудой b-волны ($r=-0,37$, $p<0,01$).

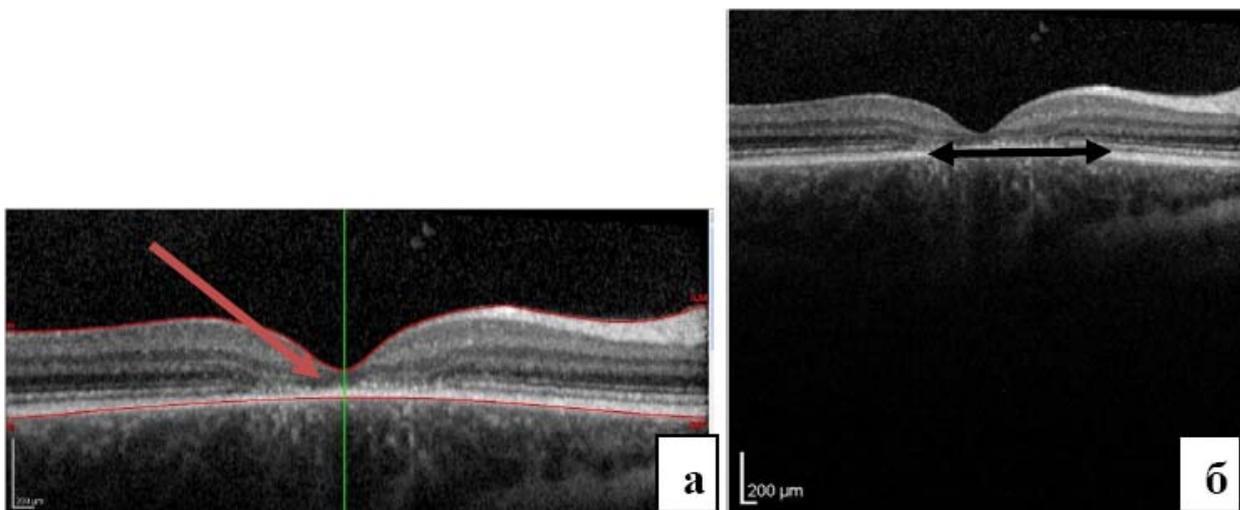


Рис. 5. Отсутствие линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов у пациента с болезнью Штаргардта: а – визуализируется отсутствие линии интерфейса б – на том же скане измерение протяженности площади этого же поперечного дефекта

Особенностью аутофлюоресценции явилось усиление флюоресценции на ранних стадиях в соответствии со спектральными характеристиками accumulating липофусцина и ослабление флюоресценции при центральной атрофии. Мы наблюдали также сочетание гипофлюоресценции в зоне фовеа с гиперфлюоресцирующими пятнами на заднем полюсе, соответствующих очагам накопления липофусцина и гипофлюоресцирующими очажками, соответствующими гипофункции РПЭ (рис.6).

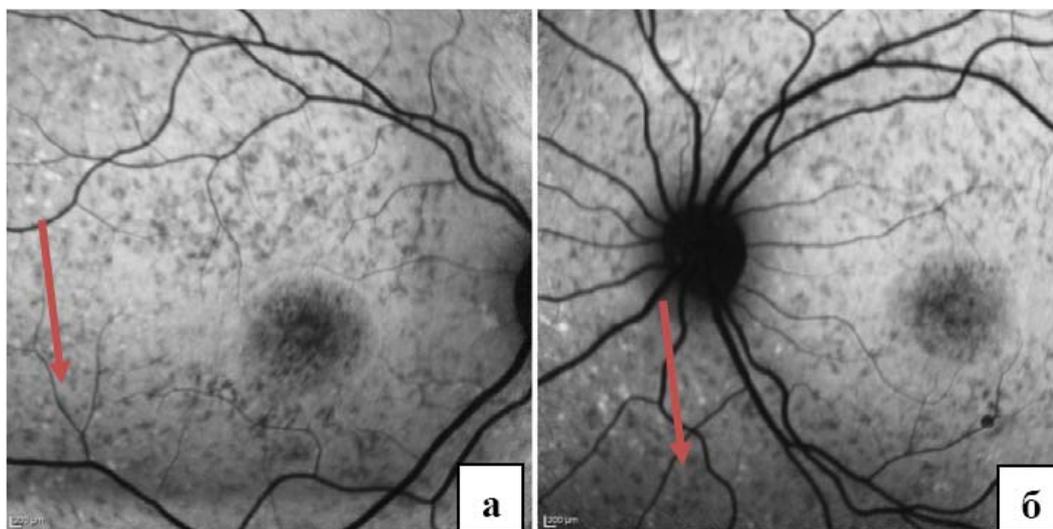


Рис.6. Аутофлюоресценция при болезни Штаргардта а – правого, б – левого глаза (описание в тексте). Мелкие темные гипофлюоресцирующие очажки, соответствующие очагам гипофункции РПЭ, гипофлюоресценция в фовеа, гиперфлюоресцирующие очажки, соответствующие участкам накопления липофусцина (стрелки)

У 8 пациентов были выявлены мутации в гене *ABCA4*, список которых представлен в табл. 3. В остальных случаях биологический материал находится в обработке.

Обнаруженные в исследуемой группе мутации в гене ABCA4, приводящие к проявлению клинической картины болезни Штаргардта

Пациент	Замена нуклеотида	Замена аминокислоты	Номенклатура SNP
№1	c.5882G>A	Gly1961Glu	rs1800553
№2	c.3278A>C	Asp1093Gly	rs61752418
	c.3113C>T	Ala1038Val	rs61751374
	c.1622T>C	Leu541Pro	rs61751392
№3	c.3113C>T	Ala1038Val	rs61751374
№4	c.2894A>G	Asn965Ser	rs201471607
№5	c.2828G>A	Arg943Gln	rs1801581
№6	c.2588G>C	Gly863Ala	rs76157638
	c.2894A>G	Asn965Ser	rs201471607
№7	c.1957C>T	Arg653Cys	rs61749420
	c.203C>T	Pro68Leu	
№8	c.1622T>C	Leu541Pro	rs61751392

Известно, что в основе биохимических изменений при болезни Штаргардта лежит генетически обусловленный дефект белка ABCA4 [5], являющегося белком-транспортером производных ретиналя из фоторецепторных дисков. Метаболиты ретиналя (A2E и др.) обладают фототоксическим эффектом, их накопление приводит к нарушению функционирования фоторецепторов и клеток пигментного эпителия [2]. Визуализация зон накопления липофусциновых гранул в клетках РПЭ осуществляется *in vivo* с помощью аутофлюоресценции [7]. Нами выявлено сочетание гипофлюоресценции в зоне фовеа с гиперфлюоресцирующими пятнами на заднем полюсе, соответствующих очажкам накопления липофусцина и меланина и гипофлюоресцирующими очажками, соответствующими гипофункции РПЭ. Сходные паттерны аутофлюоресценции описаны и другими исследователями, которые также отмечают при прогрессировании заболевания изменение гипофлюоресценции в динамике как «центрифугальное», т.е. распространяющееся от центра к периферии [9, 11].

На спектральной ОКТ у всех пациентов нами выявлены гиперрефлективные очажки в слое пигментного эпителия, которые, по-видимому соответствуют очагам гиперфлюоресценции. Некоторые из них доходят до наружного ядерного слоя, в котором располагаются внутренние сегменты фоторецепторов. В статьях, содержащих данные о применении оптической когерентной томографии при болезни Штаргардта, указывается, что, возможно, соответствующие пятна визуализируются на двух уровнях: в слое РПЭ и в слое фоторецепторов, где размещаются довольно глубоко [10]. В любом случае, полученные нами данные визуализации не противоречат известным данным литературы.

Снижение биоэлектрической активности при болезни Штаргардта (снижение амплитуды МЭРГ и ретинальной плотности компонента P1 мфЭРГ), установленное нами в настоящих и предыдущих работах, коррелировало с уменьшением толщины центральной сетчатки и редукцией тотального макулярного объема, оцененных методом ОКТ с временным доменом [1, 2]. На современном этапе метод спектральной ОКТ, позволяющий визуализировать сетчатку с существенно более высоким разрешением [8], выявляет структурные изменения фоторецепторов в фовеа: дезорганизацию и истончение слоя, которые лежат в основе нарушений электрогенеза макулярной области.

Из данных литературы известно, что важным маркером дегенеративных изменений является «площадь поперечного дефекта», измеряющегося в области сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов [10]. В нашем исследовании выявлены параллельные изменения структуры и функции: изменения, выявленные методом ОКТ, коррелируют с показателями М-ЭРГ на красный стимул. Обратная корреляционная зависимость высокой степени обнаружена между протяженностью нарушенной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и амплитудой а-волны М-ЭРГ ($r=-0,83$, $p<0,01$), что указывает на взаимосвязь снижения функции фоторецепторов с нарушением структуры сочленения наружного и внутреннего сегмента фоторецепторов в фовеа.

Связь дефектов фоторецепторов с нарушением зрительных функций подтверждаются и работами Lim J. et al. [8]. В них установлено, что при болезни Штаргардта высота слоя наружных сегментов фоторецепторов уменьшается на 45%, а слой внутренних сегментов фоторецепторов (наружный ядерный слой) – на 11%. Наличие поперечного дефекта линии сочленения, согласно нашим данным, сопровождается также снижением амплитуды b-волны М-ЭРГ. Взаимосвязь этих признаков подтверждается корреляцией между площадью поперечного дефекта и амплитудой b-волны ($r=-0,37$, $p<0,01$). Таким образом, полученные данные также свидетельствуют о тесной взаимосвязи между электрогенезом средних слоев сетчатки в фовеа, генерирующих b-волну М-ЭРГ, и биометрическими маркерами структурных изменений фоторецепторов при болезни Штаргардта.

Известно, что изменения на ОКТ выявляются раньше, чем при аутофлюоресценции [9, 11]. Изображение, полученное при аутофлюоресценции, может не выявлять изменений или показать только незначи-

тельные отклонения в начальной фазе заболевания, тогда как структурные изменения уже визуализируются на спектральной ОКТ. Кроме того, протяженность нарушенной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов на спектральном ОКТ превышает диаметр зоны гипоплюоресценции ретинального пигментного эпителия при аутофлюоресценции [9, 11].

Верификация наследственной этиологии молекулярно-генетическими методами и установление этиологических мутаций, безусловно, является шагом вперед в диагностике болезни Штаргардта и имеют неоспоримое преимущество на доклинических стадиях [5]. Сегодня молекулярно-генетические данные эффективно дополняют клинические, электрофизиологические симптомы, а также показатели методов визуализации сетчатки.

Выводы:

1. Изменения М-ЭРГ на красный стимул коррелируют с показателями, полученными при спектральной ОКТ: обратная корреляционная взаимосвязь высокой степени обнаружена между протяженностью нарушенной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и амплитудой а-волны М-ЭРГ ($r=-0,83$, $p<0,01$), что указывает на взаимосвязь снижения функции фоторецепторов со структурным нарушением зоны сочленения наружного и внутреннего сегмента фоторецепторов. Корреляция между протяженностью поперечного дефекта и амплитудой b-волны ($r=-0,37$, $p<0,01$) свидетельствует о тесной взаимосвязи между электрогенезом средних слоев сетчатки (биполярных клеток) в фовеа и биометрическими маркерами структурных изменений фоторецепторов при болезни Штаргардта.

2. Отличительным признаком болезни Штаргардта, выявляемым методом спектральной ОКТ, являются гиперрефлективные очажки, локализующиеся в РПЭ, достигающие до наружного ядерного слоя в сочетании с разрушением линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов.

3. Особенностью аутофлюоресценции при болезни Штаргардта является сочетание гипоплюоресценции в зоне фовеа с гипоплюоресцирующими пятнами на заднем полюсе.

4. Впервые в российской популяции обнаружены этиологические мутации в гене *ABCA4*: rs1800553 (Gly1961Glu), rs61752418 (Asp1093Gly), rs61751374 (Ala1038Val), rs201471607 (Asn965Ser), rs1801581 (Arg943Gln), rs75197161 (Gly863Ala delG863), rs76157638 (Arg653Cys) и rs61751392 (Leu541Pro) *ABCA4*, ассоциированные с болезнью Штаргардта.

Литература

1. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта // Вестник офтальмологии. 2009. №1. Т.125. С.41-6.
2. Зольникова И.В. Мультифокальная электроретинография в диагностике наследственных и возрастных дегенераций сетчатки: автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 2012. 329 с.
3. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение // Клиницист. 2010. №1. С.5
4. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / под ред. Шамшиновой А.М. М.: Медицина, 2001. С. 209-18.
5. Allikmets R., Singh N., Sun H., Shroyer N.F., Hutchinson A., Chidambaram A., Gerrard B., Baird L., Stauffer D., Peiffer A., et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy // Nat. Genet. 1997. N 15. P. 236-246.
6. Birch D. Stargardt disease // Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision, ed. Heckenlively J.R., Arden G.B. 2006. P.727-734
7. Delori F.C., Dorey C.K. In vivo technique for autofluorescent lipopigments // Methods Mol. Biol. 1998. V.108. P. 229-243.
8. Lim J.I., Tan O., Fawzi A.A., Hopkins J.J., Gil-Flamer J.H., Huang D. A Pilot Study of Fourier-Domain Optical Coherence Tomography of Retinal Dystrophy Patients // Am. J. Ophthalmol. 2008. V. 146. N 3. P. 417-426.
9. Nuno L.G., Vivienne C.G. et al. A Comparison of Fundus Autofluorescence and Retinal Structure in Patients with Stargardt Disease // Invest Ophthalmol. 2009. N 50(8). P. 3953-3959.
10. Querques G., Leveziel N., Benhamou N., Voigt M., Soubrane G., Souied E.H. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography // Br. J. Ophthalmol. 2006. V. 90. N 9. P. 1157-62.
11. Smith R.T., Gomes R.T., Barile G., Busiuc M., Lee N., Laine A. Lipofuscin autofluorescent metrics in progressive // STGD IOVS. 2009. N 50 (8). P. 3907-14.

References

1. Zol'nikova IV, Karlova IZ, Rogatina EV. Makulyarnaya i mul'tifokal'naya elektoretinografiya v diagnostike distrofii Shtargardta. Vestnik oftal'mologii. 2009;125(1):41-6. Russian.
2. Zol'nikova IV. Mul'tifokal'naya elektoretinografiya v diagnostike nasledstvennykh i vozrastnykh degeneratsiy setchatki [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.

3. Zol'nikova IV, Rogatina EV. Distrofiya Shtargardta: klinika, diagnostika, lechenie. Klinitisist. 2010;1:5. Russian.
4. Shamshinova AM, Zol'nikova IV. Nasledstvennye i vrozhdennye zabolovaniya setchatki i zritel'-nogo nerva / pod red. Shamshinovoy A.M. Mosocow: Meditsina; 2001. Russian.
5. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, Gerrard B, Baird L, Stauffer D, Peiffer A, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. Nat. Genet. 1997;15:236-46.
6. Birch D. Stargardt disease. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision, ed. Heckenlively J.R., Arden G.B.; 2006.
7. Delori F.C., Dorey C.K. In vivo technique for autofluorescent lipopigments. Methods Mol. Biol. 1998;108:229-43.
8. Lim JJ, Tan O, Fawzi AA, Hopkins JJ, Gil-Flamer JHHuang D. A Pilot Study of Fourier-Domain Optical Coherence Tomography of Retinal Dystrophy Patients. Am. J. Ophthalmol. 2008;146(3):417-26.
9. Nuno LG, Vivienne CG. et al. A Comparison of Fundus Autofluorescence and Retinal Structure in Patients with Stargardt Disease. Invest Ophthalmol. 2009;50(8):3953-9.
10. Querques G, Leveziel N, Benhamou N, Voigt M, Soubrane G, Souied EH. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. Br. J. Ophthalmol. 2006;90(9):1157-62.
11. Smith RT, Gomes RT, Barile G, Busuioc M, Lee N, Laine A. Lipofuscin autofluorescent metrics in progressive. STGD IOVS. 2009;50(8):3907-14.