

УДК 617.7-007.681: 617.735

Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры

ЗУЕВА М.В., д.б.н., профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова.

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

Автор не получала финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов отсутствует.

Резюме

В аналитическом обзоре представлены различные аспекты нарушения структуры и функции зрительной системы у человека и экспериментальных животных при физиологической инволюции и развитии глаукомы, которые систематизированы по зрительным структурам и типам изменений. Особое внимание уделено альтерациям самих ганглиозных клеток (ГК) сетчатки. Возрастные изменения ГК сетчатки и их центральных проекций сопоставлены с изменениями, происходящими при глаукоме. Анализируются данные литературы о последовательности событий, происходящих при гибели ГК, включая изменения во внутреннем плексиформном слое сетчатки (дендритная и синаптическая пластичность, нарушение сложности дендритного ветвления и дегенерация отростков), дисфункцию и дегенерацию аксонов ГК, изменение морфологии и апоптоз сомы ГК. Рассматривается вопрос о чувствительности аксонов и дендритов ГК для различных клеточных типов

(принадлежащих парво- и магноцеллюлярной системам) и подклассов (on-, off- и on-off-клеток). Дан сравнительный анализ возможностей современных технологий периметрии, структурной визуализации сетчатки и электрофизиологических исследований в диагностике начальной глаукомы и их перспективы в свете обсуждаемой проблемы. Обосновывается необходимость стандартизировать комплекс параметров функциональных и морфологических исследований для идентификации различных этапов гибели ГК у глаукомных больных и у лиц с подозрением на ПОУГ, которые будут адекватно отражать изменения дендритных отростков, дисфункцию и дегенерацию аксонов и гибель сомы, способствуя своевременному и адекватному выбору таргетной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ганглиозные клетки сетчатки, старение, глаукома, паттерн изменений и этапы гибели ганглиозных клеток, функциональные маркеры преапоптотических событий.

ENGLISH

Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers

ZUEVA M.V., Biol. Sc. D., Head of Clinical Physiology of Vision Department.

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Зуева Марина Владимировна, e-mail: visionlab@yandex.ru



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома сухого глаза;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии* и России**
Препарат года с 2007 по 2013 в Германии***

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома сухого глаза

1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома сухого глаза, способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома сухого глаза, включая
хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости

Защита в ночное время



ВитА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома сухого глаза

1-4 степень сухости

Abstract

The review presents various aspects of structural and functional disorders of the visual system in humans and experimental animals associated with physiological involution and the development of glaucoma, which are organized by visual structures and types of change. Particular attention is given to alterations of retinal ganglion cells (RGC). Age-related changes in the RGCs and their central projections are compared with changes occurring in glaucoma. Literature data on the sequence of events occurring in RGC death, including changes in the inner plexiform layer of the retina (the dendritic and synaptic plasticity, reduction of the complexity of dendritic branching and degeneration of the processes), dysfunction and degeneration, a change in the morphology and apoptosis of RGC soma are discussed in the review. The problem of the sensitivity of axons and dendrites of the RGC for a variety of cell types (belonging

to parvocellular and magnocellular systems) and their subclasses (on-, off- and on-off-cells) is analyzed. A comparative analysis of the possibilities of modern technologies in perimetry, structural imaging of the retina and electrophysiological studies in the diagnostics of primary glaucoma and their prospects in the context is presented. The necessity to standardize a set of parameters of functional and morphological examinations to identify early stages of RGC death in glaucoma patients and patients with suspected POAG is substantiated. Such a set of parameters would allow an adequate assessment changes in dendritic processes, axon dysfunction and degeneration as well as soma death, facilitating a timely and adequate choice of targeted therapy.

KEYWORDS: retinal ganglion cells, aging, glaucoma, pattern and steps of ganglion cell death, functional markers of pre-apoptotic events.

Понимание последовательности событий, ведущих к гибели ганглиозных клеток (ГК) сетчатки при глаукомной оптической нейропатии (ГОН), в ближайшей перспективе может определять развитие новых целевых стратегий в лечении глаукомы. Инновационные методы терапии, как полагают, будут направлены на защиту ГК и повышение их выживаемости в самый начальный период заболевания, а технологии диагностики, обеспечивающие клинициста маркерами ранних этапов дисфункции и гибели ГК, должны обеспечить адекватный выбор целевой терапии. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к социально значимым заболеваниям старшего возраста, представляющим, наряду с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией, основную причину необратимой слепоты в России и во всем мире [1, 2]. Сегодня становится очевидным, что возрастные изменения ГК, их аксонов и центральных мишеней в латеральном коллатеральном теле (ЛКТ) и первичной зрительной коре V1 лежат в основе инволюционного снижения зрительных функций. Старение сетчатки вносит вклад в повышенную уязвимость ГК и зрительных путей при дегенеративных заболеваниях, включая глаукому [3-5], а возраст является одним из важнейших факторов риска ПОУГ [5-7].

Целью данного обзора являлась систематизация представлений о возрастных изменениях различных структур зрительной системы, с особым акцентом на морфологических альтерациях самих ГК сетчатки, в их сопоставлении с изменениями, происходящими при глаукоме. Отдельное внимание уделено последовательности событий, развивающихся при гибели ГК, и сравнительным возможностям современных морфологических и функциональных методов диагностики в их идентификации.

Динамика и паттерн потерь ганглиозных клеток сетчатки

В табл. 1 представлены различные аспекты нарушения при физиологической инволюции и развитии глаукомы у человека и экспериментальных животных структуры и функции зрительной системы, которые систематизированы по зрительным структурам и типам изменений. Для объективного суждения об уровне научной доказательности результатов клинических или фундаментальных исследований, на основании которых сформулированы утверждения, в таблицу внесены ссылки на основные работы.

В одной из ранних работ С.А. Curcio и D.N. Drucker [8] подсчитывали плотность ГК сетчатки в исследованиях аутопсической ткани пожилых доноров (66-86 лет) с болезнью Альцгеймера (БА) и тяжелой деменцией (4 чел.) и субъектов без неврологической или офтальмологической патологии (4 чел.). В центральных 43° поля зрения не было обнаружено потери ГК в обеих группах. Однако плотность ГК в зоне сетчатки, соответствующей центральным 11° поля зрения, была снижена на четверть и у здоровых доноров, и у больных БА по сравнению с молодыми сетчатками. Потеря центральных ГК, таким образом, может давать вклад в дефицит зрительных функций в пожилом возрасте, который не зависит от когнитивной сохранности [8]. В других гистологических исследованиях сетчатки человека обнаружено, что в процессе старения потеря колбочковых фоторецепторов происходит параллельно гибели клеток пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и менее выражена в фовеа, чем в периферической зоне [9]. Возрастные потери ГК и палочек более обширны, чем гибель колбочек. Популяция палочковых фоторецепторов в центральной сетчатке

Сравнение морфологических изменений при физиологическом старении и глаукоме

Структуры зрительной системы	Физиологическое старение	Глаукома	
Первичная зрительная кора	Сохранность центральных структур [Haug H. et al., 1984; Vincent S.L. et al., 1989; Calkins D.J., 2013].	При 50% потере ПЗ повреждения нейронов обнаруживаются во многих зрительных центрах [Gupta N. et al., 2006, 2009]. При глаукоме развиваются дегенеративные изменения в V1, которые проявляются в виде сморщивания и атрофии нейронов [Yücel Y.N. et al., 2003, 2006; Gupta N. et al., 2006; Алексеев В.Н. и др., 2012; Газизова И.Р., Алмайсам Р., 2012], выявлен перицеллюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка, хроматолиз [Еричев В.П. и др., 2014].	
	Небольшое снижение плотности нейронов [Haug H. et al., 1984; Vincent S.L. et al., 1989; Calkins D.J., 2013].	Снижение плотности серого вещества в проекционных зонах ГК в зрительной коре [Boucard C.C. et al., 2009].	
	Возраст значительно влияет на все зрительные каналы, за исключением красно-зеленого канала. При старении чувствительность парво-путей ослабляется с большей скоростью, чем магно-путей [Mateus C. et al., 2013].	Красно-зеленый канал зрительной системы при глаукоме страдает и на уровне сетчатки, и на уровне высших зрительных центров [Porciatti V. et al., 1997], дисфункция всех зрительных каналов при глаукоме усугубляется.	
	Доминирует нарушение дорзовентральных взаимодействий высокого уровня, которое ускоряется с возрастом, все другие каналы ослабляются линейно [Mateus C. et al., 2013].	Поражение ГК, принадлежащих парво-, магно- и кониоцеллюлярной системам, в многочисленных исследованиях говорит об ослаблении функции зрительных каналов уже у истоков зрительных путей — при обработке информации на уровне в сетчатке.	
	Нет данных о каких-либо возрастных изменениях дендритного ветвления в зрительной коре.	Снижение сложности дендритного ветвления в ЛКТ [Yücel Y.N. et al., 2006; Gupta N. et al., 2007].	
Подкорковые структуры	ЛКТ	У человека в процессе старения происходит уменьшение объема ЛКТ на 15-30% [Li M. et al., 2012; Selemon L.D., Begovic A., 2007].	При глаукоме развиваются дегенеративные изменения в ЛКТ, сморщивание и атрофия нейронов как парво-, так и магносистемы [Yücel Y.N. et al., 2003, 2006; Gupta N. et al., 2006].
		У приматов и крыс объем ЛКТ возрастает (кажущееся снижение плотности нейронов) [Ahmad A., Spear P.D., 1993; Diaz F. et al., 1999].	В ЛКТ выявлены дегенеративные изменения, которые проявляются в виде сморщивания и атрофии нейронов [Yücel Y.N. et al., 2003, 2006; Gupta N. et al., 2006; Алексеев В.Н. и др., 2012; Газизова И.Р., Алмайсам Р., 2012], эктопии ядра и ядрышка, перицеллюлярного отека, хроматолиза [Еричев В.П. и др., 2014].
		Отсутствует снижение количества нейронов ЛКТ независимо от вида [Selemon L.D., Begovic A., 2007; Ahmad A., Spear P.D., 1993; Diaz F. et al., 1999], физиологические свойства релейных нейронов стабильны [Spear P.D., 1993].	
	Нет сообщений о нарушении ветвления дендритов ЛКТ с возрастом.	Потеря фрактальной сложности дендритного ветвления у приматов при моделировании глаукомы [Ly T. et al., 2011].	
SC	Уменьшение объема SC [Crish S.D. et al., 2010] Сморщивание SC является следствием замедления аксонального транспорта [Crish S.D. et al., 2010].	Более резкое уменьшение объема SC [Crish S.D. et al., 2010].	
	Уменьшение размера и сложности аксонального ветвления ГК сетчатки мыши в SC [Samuel M.A. et al., 2011].	Нет данных	



Таблица 1 (продолжение)

Структуры зрительной системы		Физиологическое старение	Глаукома
Сетчатка	Аксоны ГК	Аксоны гораздо более уязвимы при старении, чем тела ГК и центральные проекции [Jakobs T.C. et al., 2005; Calkins D.J., 2013].	Эта уязвимость аксонов ГК увеличивается в глазах с глаукомой [Jakobs T.C. et al., 2005; Calkins D.J., 2013].
		Замедление скорости аксонального транспорта по аксонам ГК сетчатки мыши [Karlsson J.O. et al., 1992] (приводящее к сморщиванию SC [Crish S.D. et al., 2010]).	Нарушение аксонального транспорта из-за малого размера аксонов ГК ведет к повышению их чувствительности к ПДС, метаболическому стрессу, гомеостазу Ca ²⁺ , деградации цитоскелета [Calkins D.J., 2012; Crish S.D., Calkins D.J., 2011; Crish S.D. et al., 2013].
		Снижение в ГК сетчатки и в других нейронах ЦНС уровня доступного для гидролиза АТФ [Reeves T.M. et al., 2012].	Снижение уровня доступного АТФ на всей протяженности аксона объясняет повышенную уязвимость ГК сетчатки при ГОН, ускоренную также длительным повышением ВГД [Chrysostomou V. et al., 2010; Navarro A., Boveris A., 2007; Baltan S. et al., 2010; Band L.R. et al., 2009].
		Количество аксонов в зрительном нерве снижается с возрастом [Mikelberg F.S. et al., 1989; Morrison J.C. et al., 1990; Jonas J.B. et al., 1992; Sandell J.H., 2001].	Потеря аксонов ГК коррелирует с длительностью периода повышенного ВГД [Calkins D.J., 2012].
		Нет данных о последовательности событий при возрастной потере ГК.	При глаукоме сначала развивается аксональная дисфункция и затем — дегенерация волокон зрительного нерва [Calkins D.J., 2012, 2013] — «критический период дисфункции» или пластическая стадия глаукомы.
		Независимо от вида млекопитающего, в течение жизни сетчатка теряет 40% аксонов [Neufeld A.H., Gachie E.N., 2003] со скоростью у человека около 0,5% в год [Harwerth R.S. et al., 2008].	Скорость потерь аксонов ГК при глаукоме должна рассчитываться с учетом ускоренной динамики потерь аксонов в СНВС и возрастания объема не-нейрональной (глиальной) ткани в СНВС [Harwerth R.S. et al., 2008; Calkins D.J., 2013].
	Сомы ГК	В сетчатке макаки-резус [Kim C.B., Tom B.W., Spear P.D., 1996], сумчатого валлаби [Harman A.M., Moore S., 1999], мышей [Samuel M.A. et al., 2011] и других млекопитающих количество ГК (сомы клеток) не изменяется в течение жизни.	Сомы ГК в сетчатке и центральные мишени аксонов в мозге (нейроны ЛКТ и V1) остаются сохранными в течение определенного периода после аксонопатии [Jakobs T.C. et al., 2005; Calkins D.J., 2013].
		В сетчатке мыши C57BL/6 показана потеря тел ГК, параллельная потере аксонов [Danias J. et al., 2003].	Это временное окно — наиболее перспективный период для реализации терапевтических стратегий
		Только в сетчатке человека в течение всей жизни происходит потеря тел ГК [Calkins D.J., 2013].	Гибель ГК сетчатки возрастает при развитых стадиях ПОУГ [Jakobs T.C. et al., 2005; Calkins D.J., 2013].
		Возрастные потери ГК и палочек более обширны, чем потеря колбочек [Gao H., Hollyfield J.G., 1992].	Фоторецепторы не вовлекаются в глаукому на ранних стадиях заболевания.
		Площадь сетчатки человека [Harman A. et al., 2000] и грызунов [Harman A.M. et al., 2003] расширяется с возрастом.	Нет данных.
		Диффузный паттерн потерь [Gao H., Hollyfield J.G., 1992].	Паттерн потерь фокальный с участками различной степени снижения плотности ГК [Gao H., Hollyfield J.G., 1992].
		У человека снижение плотности тел ГК в центральной сетчатке снижается на 25-43%, а также снижается общее количество нейронов в слое ГК на 30-45% [Harman A. et al., 2000; Curcio C.A., Drucker D.N., 1993; Blanks J.C. et al., 1996].	Сморщивание сомы ГК начинается от верхнего квадранта сетчатки, а потеря дендритов — от вертикальной оси [Feng L. et al., 2013].

Структуры зрительной системы	Физиологическое старение	Глаукома		
Сетчатка	Сома ГК	<p>Еще более значительно снижается количество нейронов в слое ГК периферической сетчатки человека [Curcio S.A., Allen K.A., 1990; Harman A. et al., 2000], но, возможно, за счет потери тел смещенных амакриновых клеток, имеющих большую плотность на периферии, чем в центральной зоне сетчатки [Curcio S.A., Allen K.A., 1990].</p>	<p>Нет данных о детальной топографии клеточных потерь ГК при глаукоме в сетчатке человека. Характерные дефекты ПЗ (снижение светочувствительности, которое при глаукоме отражает потерю сомы ГК) топографически соответствуют повреждениями ДЗН и СНВС [Tsironi et al., 2012; Еричев В.П., Панюшкина Л.А., 2014], поскольку возникают уже на стадии существенных клеточных потерь. Однако возрастные потери ГК сетчатки по данным САП не соответствуют темпам истончения СНВ по данным ОКТ [Harwerth R.S. et al., 2008, 2011]. По ОКТ при начальной ГОН имеется потеря СНВС в нижнем сегменте глазного дна, соответствующая потере в верхней половине ПЗ [Valenti D.A., 2013].</p>	
		<p>В морфологических исследованиях аутопсийного материала от доноров 66-86 лет без неврологической и офтальмологической патологии и больных БА потеря ГК в центральной зоне 11° была сходной для двух групп и составляла 25% по сравнению с молодой нормой; в зоне 43° потерь ГК не выявлено [Curcio A., Drucker D.N., 1992].</p>		
		<p>Гибель ГК происходит нелинейно и скорость потерь наилучшим образом описывает полиномиальная кривая второго порядка [Danias J. et al., 2003; Gao H., Hollyfield J.G., 1992].</p>		<p>При глаукоме раньше, чем при физиологическом старении, начинается потеря ГК и больше скорость гибели клеток [Gao H., Hollyfield J.G., 1992].</p>
		<p>По линии экватора сетчатки более быстрая потеря ГК происходит между второй и четвертой декадами жизни (9 кл./мм² в год), чем между четвертой и девятой декадами (3-6 кл./мм² в год) [Gao H., Hollyfield J.G., 1992].</p>		<p>Скорость потери СНВС зависит от возраста начала глаукомы [Abbott C.J. et al., 2014].</p>
		<p>В сетчатки мыши C57/BL6 без глаукомы возрастная потеря ГК достигала 50% от всей популяции ГК к возрасту 18 мес. И далее не изменялась [Danias J. et al., 2003].</p>		<p>В сетчатки мыши DBA/2NnJa с глаукомой в возрасте 15 мес. погибло 64% клеток и далее потери ГК были незначительными [Danias J. et al., 2003].</p>
	Дендриты ГК	<p>У стареющих мышей показано сморщивание дендритного ветвления ГК и снижение плотности синапсов в ВПС [Samuel M.A. et al., 2011]. Спрутинг – прорастание аксонов биполярных клеток, формирующих новые синапсы [Liets L.C. et al., 2006].</p>	<p>В дебюте глаукомы сначала происходит возрастание дендритной сложности, за которым следует резкое упрощение дендритного ветвления [Kalesnykas G. et al., 2011].</p>	
		<p>Сморщивание и потеря сложности дендритного ветвления ГК в ВПС менее значительны, чем при глаукоме [Morgan J.E., 2012; Shou T. et al., 2003; Weber A., Kaufman P., Hubbard W., 1998; Jakobs T.C. et al., 2005].</p>	<p>Сморщивание и потеря сложности дендритного ветвления ГК в ВПС более значительны, чем при старении [Morgan J.E., 2012; Shou T. et al., 2003; Weber A., Kaufman P., Hubbard W., 1998; Jakobs T.C. et al., 2005].</p>	
		<p>Модификация функции ионных каналов на аксонах, дендритах и соме ГК для поддержания функции стареющей сетчатки (естественные признаки адаптивной структурной пластичности нервной ткани [Rosa A.M. et al., 2013]).</p>	<p>Потеря синапсов [Stevens B. et al., 2007], модификация сохранных синапсов и ослабление синаптической передачи между нейронами 2 и 3 порядка [Lopez J.C., 2002; Frishman L.J. et al., 1987; Porciatti V., Ventura L.M., 2009].</p>	
		<p>Нет данных о последовательности событий при возрастной потере ГК.</p>	<p>Упрощение дендритного дерева и ослабление синаптической передачи возникает раньше аксональной дисфункции [Porciatti V., Ventura L.M., 2009, 2012].</p>	
		<p>Чувствительность к факторам риска развития глаукомы возрастает с возрастом, включая воздействие высокого ВГД, то есть возраст – главный фактор риска глаукомы [Guedes G., Tsai J.C., Loewen N.A., 2011; Lin H.C. et al., 2015].</p>	<p>Дендритное ветвление более чувствительно к повышению ВГД, чем аксоны и сома ГК, в одинаковой степени для парво- и магноцеллюлярной систем [Morgan J.E., 2012].</p>	
<p>Нет данных.</p>	<p>Дегенерация дендритов ГК сетчатки начинается от вертикальной оси [Feng L. et al., 2013].</p>			

глаза человека в течение жизни снижается на 30% при стабильном количестве колбочек [10]. По линии экватора сетчатки в различный возрастной период количество ГК убывает с неодинаковой скоростью. Более быстрая потеря клеток происходит между второй и четвертой декадами жизни (со средней скоростью 9 клеток/мм² в год), чем между четвертой и девятой декадами (3-6 клеток/мм² в год) [9].

В экспериментальных исследованиях у мышей сравнивали возрастные потери ГК сетчатки у животных с глаукомой (DBA2/NNia) и у мышей линии C57/BL6 [11]. В процессе физиологического старения у здоровых мышей возрастная потеря ГК сетчатки начиналась в возрасте 12-15 месяцев и к 18 месяцам достигала 50% от общей популяции этих нейронов. Исследование показало, что гибель ГК сетчатки в процессе физиологического старения происходит нелинейно, а скорость клеточных потерь хорошо описывает полиномиальная кривая второго порядка. У мышей с глаукомой по сравнению с нормой существенно разнилось общее количество погибших ГК и паттерн их локальных потерь в сетчатке. Начало гибели ГК у DBA/2NNia мышей с глаукомой отмечалось в возрасте 12 месяцев, как и у здоровых мышей, но потеря клеток происходила с гораздо большей скоростью. В возрасте 15 месяцев погибло около 64% ГК, но дальнейшие потери клеток были незначительными. Еще одно различие состояло в том, что у мышей с глаукомой имелся фокальный паттерн потерь ГК с вариабельными участками большего снижения плотности клеток по сравнению с соседними участками, в то время как у здоровых стареющих мышей наблюдался скорее диффузный паттерн потерь ГК [11]. С другой стороны, в последующих исследованиях в сетчатке долго живущих (более 2-х лет) мышей C57BL/6 не обнаружена зависимость от возраста потеря сомы ГК [12]. Постоянным в течение жизни остается также количество тел ГК в сетчатке сумчатого валлаби [13] и в сетчатке макаки-резус, у которых в течение 30 лет жизни количество тел ГК не изменяется, независимо от эксцентриситета или исследуемого квадранта [14].

Имеется несколько причин наблюдаемого расхождения в результатах количественных измерений ГК, во многом связанных с технологиями подсчета клеток. Одна из них может быть связана с феноменом расширения сетчатки с возрастом. Показано, например, что в сетчатке крысы при стабильном в течение 30 месяцев количестве тел ГК, расширяется площадь сетчатки [15]. Следовательно, часто отмечаемое, особенно в ранних работах, значительное возрастное уменьшение плотности клеток может быть не следствием снижения общего количества ГК, а результатом растяжения сетчатки и уменьшения количества клеток на единицу площади. Сетчатка человека также расширяется в течение жизни, увеличиваясь по площади примерно на 15% [16].

Еще одна причина расхождений в интерпретации данных иммуногистохимических исследований состоит в том, что при подсчете потерь нейронов в слое ГК, как правило, учитывают сому не только ГК, но и перемещенных амакриновых клеток, что снижает точность расчетов. В центральной сетчатке точность подсчетов существенно повышается, поскольку в этой зоне невелика доля перемещенных амакриновых клеток, составляющих менее 5% от всех нейронов [17]. Однако в нескольких работах на сетчатке человека обнаружено большее снижение плотности ГК в центральной зоне — от 25% [8, 16] до 43% [18], которое, следовательно, не может быть связано исключительно с расширением площади сетчатки. Общее количество нейронов в слое ГК при этом снижалось не на 5%, а на 30-45% [16, 18]. Отмечено также, что скорость потерь клеток больше в периферической зоне сетчатки, где высокая доля перемещенных амакриновых клеток осложняет оценку фактических потерь ГК [16, 17].

Таким образом, данные литературы позволяют заключить, что в сетчатке животных количество ГК в течение жизни стабильно и изменения, там, где они отмечаются, не являются существенными. В сетчатке человека, в отличие от приматов и других млекопитающих, происходит определенная потеря тел ГК в течение всей жизни.

Аксоны ганглиозных клеток: старение и глаукома

Результаты измерения ГК также существенно зависят от того, как оценивали популяцию ГК — по количеству аксонов или клеточных тел. В многочисленных исследованиях показано, что аксоны намного чувствительнее к инволюционным изменениям, чем сома ГК. Поэтому, в зависимости от методов подсчета тел и аксонов ГК, результаты измерений могут различаться более чем в 2 раза [17, 19, 20].

У большинства млекопитающих аксоны ГК очень тонкие и составляют 0,2-0,7 мкм в диаметре [21]. Малый размер аксонов ГК оптимален с точки зрения минимизации энергетических затрат для импульсной активности ГК [22, 23]. Однако при старении сетчатки это приводит к повышению чувствительности к метаболическому и окислительному стрессу и нарушению гомеостаза Ca²⁺, а также к нарушению аксонального транспорта в ранней стадии глаукомы [5, 24-28].

При старении головного мозга в нейронах снижается уровень доступного для гидролиза АТФ, который является главным источником легко освобождаемых запасов энергии [29]. Редукция АТФ ассоциируется с дисфункцией нейрональных отростков в ЦНС и может объяснять повышенную уязвимость ГК сетчатки при ГОН [30, 31]. Учитывая, что аксоны ГК сетчатки имеют немиелинизированный начальный сегмент, они должны быть

Сравнение чувствительности к ВГД-стрессу основных типов ганглиозных клеток (суммированы данные экспериментальных исследований по [44])

Тип ганглиозных клеток сетчатки	Факторы, определяющие уязвимость ГК к стрессу	Характер стресса			
		острый подъем ВГД		долговременный подъем ВГД	
Мелкие X-клетки (бета- или парво-ГК)	Больше отношение поверхности к объему, высокий порог, низкая потребность в энергии и кислороде.	↓	Мало доступной энергии для сопротивления инсульту.	○	Требуют меньше кислорода и АТФ, поэтому в меньшей степени страдают от недостатка кровоснабжения.
Крупные Y-клетки (альфа- или магно-ГК)	Меньше отношение поверхности к объему, низкий порог, высокая потребность в энергии и кислороде.	○	Большие, чем у X-ГК, внутриклеточные запасы АТФ, кислорода и калия.	↓	В большей степени страдают от лишения снабжения их кислородом и АТФ.

Примечание: ↓ — большая уязвимость; ○ — лучшее выживание.

особенно уязвимыми при сниженной доступности АТФ [32]. Для мышей линии DBA2J (модель глаукомы) действительно доказано уменьшение уровня доступного для гидролиза АТФ в зрительном нерве, усугубляющееся при повышении ВГД [33]. Отмечено, что потеря аксонов ГК сетчатки при моделировании глаукомы у животных сильно коррелирует с длительностью периода повышенного ВГД для разных видов млекопитающих [25].

В большинстве работ отмечают четкую зависимость потери аксонов от возраста. Например, у человека и макаки-резус находили потерю около 4 500 волокон в год [20, 34] или еще более значительные потери [35, 36]. При хроническом повышении ВГД у крыс наблюдали серьезное нарушение аксонального транспорта и последующее повреждение волокон зрительного нерва у всех крыс, но у молодых крыс происходили более мягкие потери СНВС, чем у старых животных, подтверждая, что глаукомное повреждение СНВС зависит от возраста [37].

При сопоставлении потери волокон с общим количеством аксонов, характерным для зрелой сетчатки любого вида исследуемых животных, оказывается, что скорость потери аксонов строго пропорциональна их максимальному количеству [5, 38, 39]. Более того, потери аксонов у разных видов млекопитающих соответствуют кратности различий в их продолжительности жизни и независимо от вида животного на протяжении всего периода его жизни сетчатка теряет около 40% аксонов [38]. Согласно другим гистологическим исследованиям, у человека установлена скорость потери нервных волокон примерно 0,5% в год, что также соответствовало полученным с помощью ОКТ результатам прижизненных измерений толщины СНВС [39].

Таким образом, если потеря тел ГК (гораздо менее значительная по сравнению с аксонами) протекает, скорее, нелинейно, то общая потеря аксонов в физиологическом старении, как предполагается,

является линейным процессом и идет с постоянной скоростью [5]. D.J. Calkins (2013) предлагает для расчета потерь аксонов ГК использовать опубликованные в исследованиях разных лет детальные измерения нервных волокон человека [20, 35].

Зависимость потерь ГК от их подтипа и дендритная пластичность

Сетчатка содержит множество типов ГК, принадлежащих разным популяциям. Как известно, на уровне сетчатки, от ГК начинаются магноцеллюлярные, парвоцеллюлярные и кониоцеллюлярные пути [40, 41], формирующие сенсорный вход в латеральные колленчатые тела (ЛКТ) и затем в зрительную кору [42].

Недавние исследования показали существенные различия в чувствительности к ГОН нейронов парво- и магнопутей, а также специфически стратифицированных подтипов ГК. К ним относятся нейроны, формирующие дендритные ветвления и, соответственно, синаптические контакты во внутреннем подслое внутреннего плексиформного слоя (ВПС) (On-ГК), его наружном подслое (Off-ГК), и бистратифицированные, то есть создающие дендритные ветвления на двух уровнях ВПС (On-Off-ГК).

Несмотря на то что психофизические тесты, такие как различные виды периметрии, как правило, демонстрируют более ранние дефекты магно-, чем парвоцеллюлярной системы, гистологические исследования документируют равную степень поражения обеих систем [43]. Одной из причин неодинаковой чувствительности парво- и магнопутей при глаукоме может быть их неоднозначная уязвимость к острым эпизодам повышения ВГД и хронического ВГД-стресса. В табл. 2 структурированы данные из работы [44] для наглядного сравнения чувствительности к стрессу острого и хронического повышения ВГД двух основных типов ГК.

При остром подъеме ВГД страдают преимущественно мелкие ГК, называемые в сетчатках различных животных Х-клетками, бета- или парво ГК у приматов, в то время как при хронической глаукоме сильнее поражаются Y-клетки (альфа, магно-клетки) [44]. Хорошо известно, что в зависимости от степени и длительности повышения ВГД, оно может вызвать ишемию сетчатки и зрительного нерва, прерывание аксонального транспорта, дегенерацию аксонов и гибель ГК.

Известно, что взрослая нервная ткань, включая головной мозг и сетчатку, сохраняет при старении некоторые виды нейрональной пластичности, позволяющие адаптироваться к влияниям среды [45-47]. Механизмы синаптической пластичности включают дендритную пластичность и прорастание аксонов к новым мишеням в ответ на стрессорные воздействия внутренней или внешней среды [48].

При глаукоме пластические изменения в сетчатке характеризуются нарушением морфологии дендритного ветвления, потерей дендритов второго и более высоких порядков [49], синапсов [50]. Модификация сохранных синапсов и ослабление синаптической передачи между нейронами 2 и 3 порядка (биполярными, амакриновыми клетками и ГК) [51-53] приводит к ослаблению ответов ГК на стимулы с пространственной и структурной модуляцией [54].

Интересный факт состоит в том, что глаукома в ранней стадии сначала вызывает возрастание дендритной сложности и размера сомы ГК в течение трех недель [55, 56], и только затем происходит упрощение и сморщивание дендритного дерева.

Сморщивание и потеря сложности дендритного ветвления ГК в ВПС более значительно, чем при старении [7, 44, 57, 58].

Показано также, что дендритное ветвление более чувствительно к ВГД-инсульту, чем аксоны и сома ГК [44]. При моделировании хронической гипертензии у мышей с помощью лазерной фотокоагуляции длительное повышение ВГД приводило к угнетению функции клеток с малым размером РП по сравнению с контролем. Сморщивание дендритного ветвления в гипертензивных глазах началось от вертикальной оси [59]. Другим важным наблюдением был тот факт, что моностратифицированные On-ГК более чувствительны к воздействию повышенного ВГД, чем бистратифицированные On-Off-клетки. Более того, атрофия дендритов у On-ГК начиналась и была наибольшей в верхнем квадранте [59].

В другом исследовании при моделировании глазной гипертензии у взрослых крыс и мышей [60] обнаружено резкое нарушение ретроградного аксонального транспорта у 80% ГК, преимущественно в широких треугольных секторах дорзальной сетчатки, которое в конечном итоге приводило к гибели ГК с дегенерацией аксонов и клеточной сомы.

В 2005 г. была высказана гипотеза, что синаптический прунинг (сокращение числа синапсов) предшествует дегенерации ГК сетчатки при глаукоме, приводя в дальнейшем сначала к дисфункции, а затем к дегенерации ГК [7]. В недавней работе та же группа исследователей изучила возбуждающие синаптические входы в отдельных ГК в норме и в глаукомных сетчатках мышей с дегенерацией ГК (линия DBA/2J) или после сдавливания зрительного нерва [61]. Оба вида инсульта зрительного нерва приводили к уменьшению плотности синаптических входов в ГК, параллельно с которым проходила потеря сложности ветвления дендритных отростков.

Временная последовательность (т. н. тайминг) и характер клеточных изменений, ведущих к потере ГК при глаукоме, не полностью понятны сегодня, в том числе спорным остается вопрос, какие конкретные подтипы ГК преимущественно поражаются на ранних стадиях глаукомы. С помощью окклюзионной MicroBead модели глаукомы у нескольких линий трансгенных мышей, сетчатки которых экспрессируют зеленый флуоресцентный белок в одном-двух конкретных подтипах ГК, установлено, что некоторые ГК претерпевают значительные дендритные модификации в первые 7 суток после индукции повышенного ВГД [62]. Авторы обнаружили, что ГК, которые направляют большинство дендритных отростков в Off-подслой ВПС, подвергаются наибольшему изменению, в то время как ГК с разветвлением дендритов в On-подслое не изменяют их структуру в этот ранний период заболевания. Паттерн дендритных изменений включал уменьшение количества отростков и ремоделирование общей симметрии дендритного дерева, что отражало неизбежную потерю синапсов.

Интересно, что особый подтип светочувствительных ГК, участвующих в регуляции циркадианной ритмичности физиологических функций, функционально характеризуются On-активностью, но структурно стратифицируют свои дендриты в Off-подслое ВПС. Оказалось, что эти ГК также значительно изменяют структуру дендритов через 1 неделю после индукции повышения ВГД [62].

В этой же работе обнаружено, что у On-Off подтипа бистратифицированных ГК редукция общего размера Off-отростков сопровождалась ростом On-стратифицированных отростков у тех же самых клеток. Такой рост может иметь компенсаторный характер из-за потери Off-отростков [62].

В недавнем коротком сообщении сравнили результаты исследований четырех коллективов авторов, активно изучающих зависимое от подтипа ГК упрощение дендритного ветвления и дегенерацию дендритов и функции ГК [63]. Авторы констатируют, что еще многие важные вопросы остаются без ответа. Например, связанная с подтипом ГК дендритная дегенерация не всегда коррелирует с функциональными изменениями этих ГК.

Отмечается, что структура сосудистой сети может также способствовать специфическому паттерну дендритной дегенерации ГК. Например, Off-подслой ВПС, в отличие от On-подслоя, высоко васкуляризован капиллярами, и эта зависимость от сосудистой поддержки делает Off-подслой более уязвимым на ранней стадии стойкого повышения ВГД, чем On-подслой [62].

Селективное повреждение аксонов также может способствовать зависимой от подтипа ГК гибели клеток [33, 64, 65].

Наконец, во время раннего периода развития, созревание ГК также зависит от подтипа, к которому они принадлежат [66-68]. Нарушение регуляции структуры и синаптической функции ГК во время постнатального развития приводит к разрушительным потерям, таким как, например, глаукома детского возраста.

Центральные проекции ганглиозных клеток

Центральные проекции ГК сетчатки, в отличие от аксонов и аналогично клеточной коме ГК, гораздо более стабильны при нормальном физиологическом старении. Изменения, происходящие на клеточном уровне стареющего мозга, могут давать свой вклад в ослабление зрительных функций [3, 29]. Однако в морфологических исследованиях обнаружены незначительные возрастные изменения структуры V1 и небольшое снижение плотности нейронов [69]. Для других областей мозга с помощью стереологических методов подсчета клеток также показано, что при нормальном старении изменения зонспецифичны и гораздо более субтильные, чем это ранее представлялось [70].

Выживание корковых структур при нормальном старении говорит, что возрастное снижение зрительных функций в большей степени связано с потерей нейронов в структурах, формирующих проекции в кору головного мозга. К ним, кроме сетчатки, у человека и приматов относят латеральное колечко (ЛКТ) таламуса, а у других млекопитающих также переднее двухолмие (SC) среднего мозга [25].

В зрительной хиазме аксоны ганглиозных клеток (ГК) сетчатки от правого и левого глаз, пересекаясь, формируют ипсилатеральный и контралатеральный зрительные тракты. У грызунов, которые часто служат моделью в исследованиях старения и нейродегенеративных патологий, доминируют контралатеральные проекции, а у человека и других млекопитающих аксоны ГК распределяются в трактах более равномерно [цит. по 25]. В головном мозге человека и человекообразных приматов релейные нейроны ЛКТ получают основные входы от ГК сетчатки и направляют проекции к V1, в то время как у грызунов переднее двухолмие посылает проекции в кору головного мозга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ЛКТ человека говорит об уменьшении его объема примерно на 15% в возрасте между 20 и 70 годами [71]. Гистологический анализ посмертных тканей указывает на более резкий спад (30%) [72]. Интересно, что у приматов и крыс объем ЛКТ несколько увеличивается с возрастом, что может привести к кажущемуся снижению плотности нейронов [73, 74]. Несмотря на эти изменения в объеме ткани, количество нейронов в ЛКТ, независимо от вида, не изменяется с возрастом [72-74].

В исследованиях на мышах показано, что с возрастом уменьшается размер и сложность аксонального ветвления ГК [12]. У кроликов документировано замедление скорости аксонального транспорта [75]. Связанное с возрастом сморщивание SC у мышей DBA2J считают следствием дефицита аксонального транспорта ГК, поскольку структурные аномалии SC проявляются только после аксонопатии [65].

При глаукоме в V1 и ЛКТ развиваются дегенеративные изменения, которые проявляются в виде сморщивания и атрофии нейронов [76-80], периецеллюлярного отека, эктопии ядра и ядрышка, хроматолиза [81]. Количество релейных нейронов в ЛКТ при экспериментальной глаукоме у приматов и человека уменьшается в поздних стадиях глаукомы [76-78, 82, 83]. Однако степень их потери существенно меньше потери аксонов ГК в зрительном нерве [76].

При экспериментальной глаукоме показаны нарушения дендритного ветвления для релейных нейронов ЛКТ. В норме тонкие отростки дендритов нейронов образуют сложные дендритные ветвления, поддерживающие постсинаптические контактные элементы. При моделировании глаукомы у приматов обнаружено упрощение дендритного ветвления со снижением его фрактальной размерности, и показана возможность сохранить дендритное дерево применением блокаторов NMDA-рецепторов [84]. Отметим, что нарушение дендритного ветвления может нарушать нейронную сеть и приводить к нейрональной дисфункции.

Таким образом, физиологическое старение оказывает незначительное влияние на структуру проекций ГК к центральным мишеням в ЛКТ и зрительной коре. Однако сами аксоны ГК гораздо более уязвимы при старении, чем центральные структуры зрительной системы, и эта уязвимость еще более возрастает в глазах с глаукомой.

Последовательность событий при гибели ганглиозных клеток

Прежде чем генерировать спайки, ГК сначала интегрируют синаптические входы со всего обширного дендритного дерева, и затем при достижении порога инициируют потенциал действия в бугорке аксона с наибольшей концентрацией натриевых

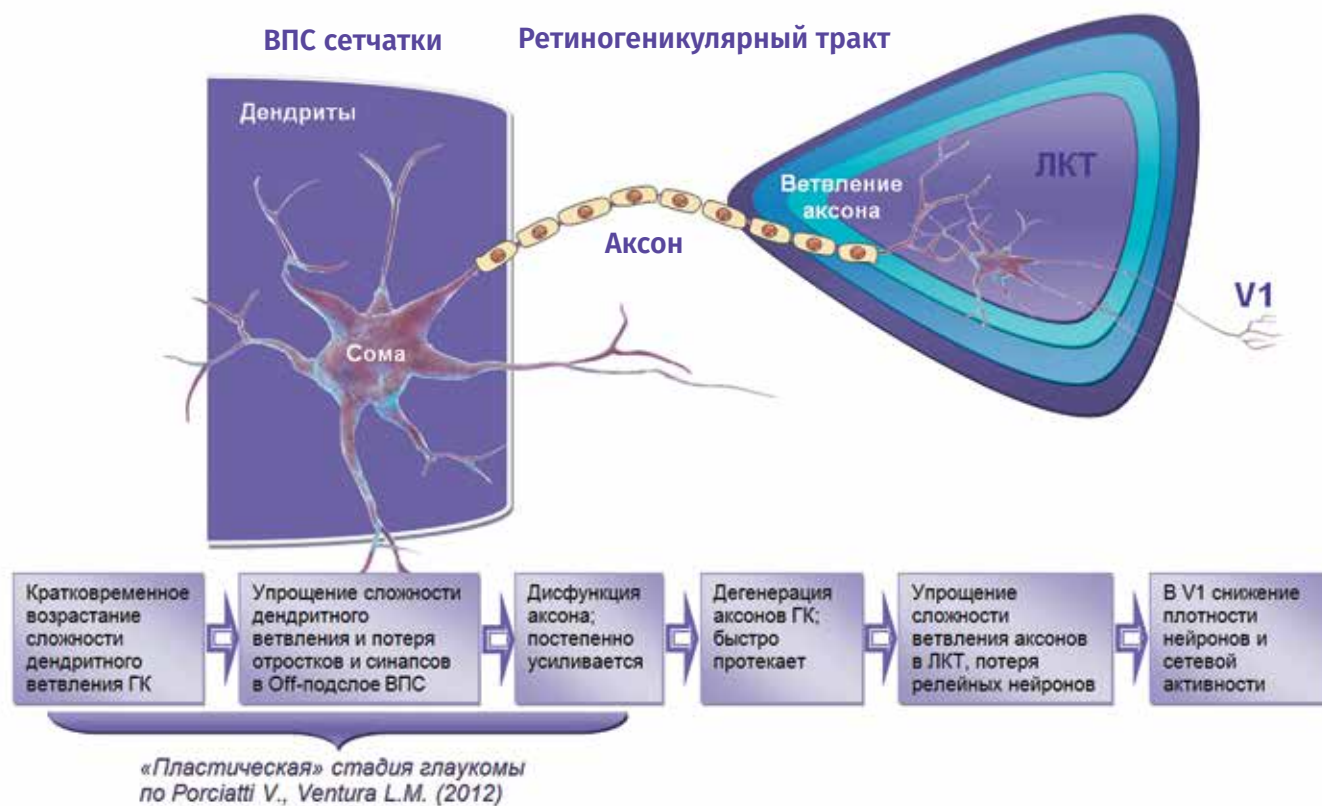


Рис. 1. Схематично иллюстрирует последовательность событий, происходящих в процессе прогрессирования ГОН

каналов [44]. Процесс дегенерации при глаукоме, таким образом, начинается с повреждения дендритов, продолжается уменьшением толщины аксона и заканчивается сморщиванием и потерей клеточной сомы. Еще до дегенерации аксона возникает аксональная дисфункция, выявление которой, так же как и дендритной пластичности, может стать определяющим в тактике наблюдения пациентов с подозрением на ПОУГ [85].

Тот факт, что сома ГК в сетчатке и центральные мишени в мозге (нейроны ЛКТ и V1) остаются сохранными в течение определенного периода времени после аксонопатии, свидетельствует о существовании временного окна, являющегося наиболее перспективным периодом для реализации терапевтических стратегий [7]

Возрастное снижение метаболических ресурсов клетки объясняют уменьшением митохондриальной эффективности и способности поддерживать гомеостатический баланс внутриклеточного Ca^{2+} , снижением Na/K-АТФазной активности, возрастанием окислительного повреждения. Эти изменения повышают уязвимость ГК сетчатки и мозга при глаукоме. Аксоны ГК в сетчатке особенно уязвимы к последствиям сокращения метаболических ресурсов, так как генерация потенциалов действия нуждается в доступной энергии в виде АТФ даже более значительно, чем синаптическая передача [5]. Таким образом, вмешательства, направленные на противодействие окислительному повреждению

в результате митохондриального стресса, могли бы смягчать последствия старения, усугубляющие течение ГОН.

С другой стороны, терапия, направленная на поддержание контактов поврежденных ГК на уровне ВПС сетчатки, будет способствовать усилению нервных связей ГК с их центральными мишенями в ЛКТ.

V. Porciatti и L.M. Ventura [86] недавно представили концептуальную модель структурно-функциональных отношений для одиночной ГК сетчатки на разных стадиях ее прогрессивной дисфункции и смерти и для большой популяции ГК сетчатки с различными уровнями клеточной дисфункции. Авторы отмечают, что активность ГК сетчатки, по данным паттерн ЭРГ (ПЭРГ), может изменяться задолго до снижения толщины СНВС. Этот период в течении ГОН получил название «критического периода дисфункции», предшествующего смерти аксонов, а затем и сомы ГК [86]. Другое его название — «пластический» период, когда в начальной глаукоме ухудшение ГК и их аксонов, по данным ПЭРГ, можно обратить вспять или, наоборот, индуцировать. Идентификация этой пластичной стадии, как полагают авторы, является основанием для назначения лечения, а сам критический период дисфункции аксонов — мишенью для терапии, которая могла бы изменить естественное течение ГОН [86]. Таким образом, при глаукоме графики изменений структуры и функции сдвинуты по времени. ГК сетчатки

Функциональные и морфологические маркеры этапов гибели ганглиозных клеток и их проекций

Функциональные маркеры	Дендритное ветвление в ВПС, синапсы	Сомы ГК сетчатки	Аксон ГК	Ветвление аксона и синапсы в ЛКТ	Первичная зрительная кора
Временные параметры ПЭРГ	++	+	+	–	–
Амплитуда ПЭРГ	–	++	++	–	–
ЗВП амплитуда и латентность	–	–	+	+	+
ОКТ	+	+	++	–	–
Периметрия	–	++	+	–	+

способны медленно изменять свою функцию в течение долгого времени, и лечение, примененное во время пластического периода дисфункции, может существенно изменить течение заболевания.

Функциональные маркеры различных аспектов гибели ГК

Одной из проблем диагностики является принципиальная невозможность прямого сравнения результатов разных инструментальных исследований, основанных на различных физических принципах и физиологических свойствах ретинальной ткани, и потому с различной чувствительностью оценивающих структуру и функцию сетчатки у глаукомных больных (табл. 3). Например, статическая автоматическая периметрия выявляет нарушение световой чувствительности в поле зрения, которое при ПОУГ преимущественно связано с дисфункцией и гибелью сомы ГК, в связи с чем первые дефекты выявляются, когда погибло уже значительное количество волокон зрительного нерва [87].

Амплитудные и временные параметры ПЭРГ позволяют судить о дисфункции и дегенерации аксонов и дендритов ГК, но не о клеточной соме [88, 89]. Оба метода (периметрия и ПЭРГ) косвенно оценивают потерю аксонов, но не дают количественной меры СНВС. В то же время методы визуализации сетчатки, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ) и сканирующая лазерная томография (НРТ), представляют информацию о СНВС, и при ОКТ ультравысокого разрешения — также о слое ГК и ВПС сетчатки. Однако изменение толщины ретинальных слоев сигнализирует о наличии уже грубых деструктивных изменений, но не дает представления о тонких морфологических аномалиях, например, о предшествующих деструкции альтерациях дендритной и синаптической пластичности в ВПС. Также структурная визуализация не позволяет судить о дисфункции аксонов и сомы ГК.

С помощью стационарной ПЭРГ и ОКТ сравнивали относительное снижение функции ГК сетчатки и толщины СНВС в начальной глаукоме. Степень снижения электрической активности ГК превышала ожидаемую с учетом предполагаемой доли потерянных аксонов ГК. Это доказывает, что функциональные возможности выжившей популяции ГК в центральной сетчатке снижены. Следовательно, существует принципиальная возможность, объединив результаты ПЭРГ и ОКТ исследований, получить уникальную информацию о дисфункции жизнеспособных ГК [90].

Характерные дефекты ПЗ топографически соответствуют повреждениями ДЗН и СНВС [91, 92], поскольку возникают уже на стадии существенных клеточных потерь. При этом возрастные потери ГК сетчатки, по данным САП, как оказалось, не соответствуют темпам истончения СНВ по данным ОКТ [93, 94]. Более того, толщина СНВС, измеренная с помощью ОКТ и НРТ, как оказалось, не дает реальную картину о количественной потере нервных волокон. На изменение толщины СНВС влияет не только потеря аксонов ГК, но и связанное с возрастом разрастание нейрональной ткани [94]. Таким образом, в ходе физиологического старения сетчатки протекают два связанных с возрастом процесса, которые влияют на толщину СНВС с разными знаками: гибель аксонов ГК и возрастание объема глиальной ткани. Гистологические исследования показывают, что в сетчатке человека средний темп утраты волокон в зрительном нерве составляет 0,5% в год [94]. Для дифференцирования возрастных и патологических изменений показана целесообразность использования математических моделей. Например, в модели взаимосвязи структуры и функции, учитывающей возраст пациента и тяжесть заболевания, показана лучшая корреляция субъективных периметрических показателей световой чувствительности и объективных количественных параметров толщины СНВС [93, 95].

Недавно предложена формула расчета коэффициента конгруэнтности, отражающего степень совпадения тенденций изменений параметров функциональных и морфометрических исследований, и показана его практическая значимость при обследовании субъектов с подозрением на глаукому и начальной глаукомой [96].

Перспективы исследований

В качестве заключения обратим внимание на ближайшие перспективы исследований, основанные на знаниях закономерностей нормального физиологического старения ГК сетчатки и их динамики при оптической нейропатии в глазах с глаукомой. Современные диагностические технологии уже сейчас обладают потенциальными возможностями для идентификации последовательных этапов дисфункции и гибели ГК, наибольший интерес из которых в ближайшем будущем будет представлять пластическая стадия глаукомы. Учитывая сказанное выше о важности сопоставления параметров различных инструментальных исследований, по-видимому, наибольший успех следует ожидать в случае выявления эффективных сочетаний параметров структурной визуализации сетчатки, периметрических и функциональных электрофизиологических исследований как маркеров различных этапов гибели ГК.

Однако следует отметить следующие факты, заслуживающие отдельного внимания. В исследованиях на человеке в настоящее время документально установлено, что амплитуда и фаза ПЭРГ принципиально не сцеплены друг с другом и могут изменяться независимо. То есть, тайминг и сила ответов ГК на паттерн стимулы отражают различные аспекты их активности [53]. V. Porciatti и L.M. Ventura [53, 86] предложили модель, в которой и дендриты, и аксоны ретинальных ГК дают вклад в сигнал ПЭРГ. Ими показано, что амплитуда и фаза представляют собой два различных аспекта нейронной активности.

ПЭРГ зависит от целостности ГК сетчатки. Амплитуда ответа связана с количеством [97] и/или жизнеспособностью [98] нейронов сетчатки, дающих вклад в генерацию общего ПЭРГ сигнала. То есть чем меньше амплитуда ответа, тем меньшее количество нейронов активировано зрительным стимулом или тем более страдают нейроны: снижена их функция, аномальны синаптические контакты и/или коэффициент усиления связей между нейронами. Временной сдвиг фазы (или замедление латентности) является дополнительным индексом жизнеспособности активированных нейронов, который может быть не связан с редукцией амплитуды.

Известно, что замедление фазы без затухания амплитуды может возникнуть из-за замедления синаптической передачи или других транспортных

задержек [52]. Механизм фазовой задержки пока не достаточно понятен, хотя известно, что чем более медленный ответ генерируется активированными нейронами, тем больше фазовый сдвиг [99]. V. Porciatti и L.M. Ventura [53] показали, что изменение пиковой латентности компонентов ПЭРГ может быть индикатором потенциально обратимой синаптической дисфункции. Дендритная пластичность приводит к снижению возбудимости ГК при повышении частоты стимуляции, что проявляется более медленной темпоральной динамикой и более длинной латентностью.

В сетчатке позвоночных электрическая активность ГК генерируется в виде градуированных синаптических токов на уровне дендритов и потенциалов действия на уровне аксонов [100]. Данные литературы позволяют говорить, что дендритная и аксональная активность дают свой вклад в генерацию ПЭРГ (см. обзор [101]). Так, при блокаде потенциалов действия во внутренней сетчатке интравитреальной инъекцией тетродотоксина (ТТХ) амплитуда ПЭРГ может уменьшаться примерно на 50%, но не уничтожается полностью [102]. Это означает, что ТТХ-независимая дендритная активность ГК также необходима для генерации ПЭРГ-ответа и представляет существенную его составляющую.

Таким образом, существуют объективные основания говорить о необходимости стандартизировать комплекс параметров функциональных и морфологических исследований для идентификации различных этапов гибели ГК у глаукомных больных и у лиц с подозрением на ПОУГ, которые будут наиболее адекватно отражать изменения дендритных отростков, дисфункцию и дегенерацию аксонов и гибель сомы, способствуя своевременному и адекватному выбору таргетной терапии.

Литература / References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
2. Нестеров А.П. Глаукома. М.: МИА, 2008. 360 с. [Nesterov A.P. Glaukoma [Glaucoma]. Moscow: MIA, 2008. 360 p. (In Russ.)].
3. Зуева М.В. Старение сетчатки: Часть I. Дегенерация и регресс. *Российский офтальмологический журнал* 2010; 3(2):53-61. [Zueva M.V. The aging of the retina: Part I. Degeneration and regress. *Russian Ophthalmological Journal* 2010; 3(2):53-61. (In Russ.)].
4. Guedes G., Tsai J.C., Loewen N.A. Glaucoma and aging. *Curr Aging Sci* 2011; 4(2):110-117.
5. Calkins D.J. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(14):ORSF37-41. doi: 10.1167/iovs.13-12784.
6. Нестеров А.П., Черкасова И.Н. Роль факторов риска при диагностике открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1987; 5:18-20. [Nesterov A.P., Cherkasova I.N. The role of risk factors in the diagnosis of open angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 1987; 5:18-20. (In Russ.)].
7. Jakobs T.C., Libby R.T., Ben Y., John S.W., Masland R.H. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type-specific in DBA/2J mice. *J Cell Biol* 2005; 171:313-325. doi: 10.1083/jcb.200506099

8. Curcio C.A., Drucker D.N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993; 33:248-257. doi: 10.1002/ana.410330305
9. Gao H., Hollyfield J.G. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:1-17.
10. Curcio C.A., Millican C.L., Allen K.A., Kalina R.E. Aging of the human photoreceptor mosaic evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(12): 3278-3296.
11. Danias J., Lee K.C., Zamora M.F., Chen B., Shen F., Filippopoulos T., Su Y., Goldlum D., Podos S.M., Mittag T. Quantitative analysis of retinal ganglion cell (RGC) loss in aging DBA/2NNia glaucomatous mice: comparison with RGC loss in aging C57/BL6 mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:5151-5162. doi: 10.1167/iov.02-1101
12. Samuel M.A., Zhang Y., Meister M., Sanes J.R. Age-related alterations in neurons of the mouse retina. *J Neurosci* 2011; 31:16033-16044. doi: 10.1523/jneurosci.3580-11.2011
13. Harman A.M., Moore S. Number of neurons in the retinal ganglion cell layer of the quokka wallaby do not change throughout life. *Anat Rec* 1999; 256:78-83. doi: 10.1002/(sici)1097-0185(19990901)256:1%3C78::aid-ar10%3E3.3.co;2-b
14. Kim C.B., Tom B.W., Spear P.D. Effects of aging on the densities, numbers, and sizes of retinal ganglion cells in rhesus monkey. *Neurobiol Aging* 1996; 17:431-438. doi: 10.1016/0197-4580(96)00038-3
15. Harman A.M., MacDonald A., Meyer P., Ahmat A. Numbers of neurons in the retinal ganglion cell layer of the rat do not change throughout life. *Gerontology* 2003; 49:350-355. doi: 10.1159/000073762
16. Harman A., Abrahams B., Moore S., Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *Anat Rec* 2000; 260:124-131. doi: 10.1002/1097-0185(20001001)260:2%3C124::aid-ar20%3E3.3.co;2-4
17. Curcio C.A., Allen K.A. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990; 300:5-25. doi: 10.1002/cne.903000103
18. Blanks J.C., Torigoe Y., Hinton D.R., Blanks R.H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 377-384. doi: 10.1016/0197-4580(96)00010-3
19. Repka M.X., Quigley H.A. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 1989; 96:26-32. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32928-9
20. Jonas J.B., Schmidt A.M., Muller-Bergh J.A., Schlotzer-Schrehardt U.M., Naumann G.O. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2012-2018.
21. Perge J.A., Niven J.E., Mugnaini E., Balasubramanian V., Sterling P. Why do axons differ in caliber? *J Neurosci* 2012; 32:626-638. doi: 10.1523/jneurosci.4254-11.2012
22. Wang A.L., Yuan M., Neufeld A.H. Age-related changes in neuronal susceptibility to damage: comparison of the retinal ganglion cells of young and old mice before and after optic nerve crush. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1097(1): 64-66. doi: 10.1196/annals.1379.027
23. Niven J.E., Laughlin S.B. Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. *J Exp Biol* 2008; 211:1792-1804. doi: 10.1242/jeb.017574
24. Band L.R., Hall C.L., Richardson G., Jensen O.E., Siggers J.H., Foss A.J. Intracellular flow in optic nerve axons: a mechanism for cell death in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:3750-3758. doi: 10.1167/iov.08-2396
25. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:702-719. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
26. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience* 2011; 176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036
27. Crish S.D., Dapper J.D., MacNamee S.E., Balaran P., Sidorova T.N., Lambert W.S., Calkins D.J. Failure of axonal transport induces a spatially coincident increase in astrocyte BDNF prior to synapse loss in a central target. *Neuroscience* 2013; 229:55-70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.069
28. Dengler-Criss C.M., Smith M.A., Inman D.M., Wilson G.N., Young J.W., Criss S.D. Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci*, 17 September 2014. doi: 10.3389/fnins.2014.00290
29. Toescu E.C. Normal brain ageing: models and mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360:2347-2354. doi: 10.1098/rstb.2005.1771
30. Navarro A., Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292:670-686. doi: 10.1152/ajpcell.00213.2006
31. Chrysostomou V., Trounce I.A., Crowston J.G. Mechanisms of retinal ganglion cell injury in aging and glaucoma. *Ophthalmic Res* 2010; 44:173-178. doi: 10.1159/000316478
32. Reeves T.M., Smith T.L., Williamson J.C., Phillips L.L. Unmyelinated axons show selective rostrocaudal pathology in the corpus callosum after traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71:198-210. doi: 10.1097/nen.0b013e3182482590
33. Baltan S., Inman D.M., Danilov C.A., Morrison R.S., Calkins D.J., Horner P.J. Metabolic vulnerability disposes retinal ganglion cell axons to dysfunction in a model of glaucomatous degeneration. *J Neurosci* 2010; 30:5644-5652. doi: 10.1523/jneurosci.5956-09.2010
34. Morrison J.C., Cork L.C., Dunkelberger G.R., Brown A., Quigley H.A. Aging changes of the rhesus monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:1623-1627.
35. Kerrigan-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Mitchell R.S. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:741-748.
36. Sandell J.H., Peters A. Effects of age on nerve fibers in the rhesus monkey optic nerve. *J Comp Neurol* 2001; 429:541-553. doi: 10.1002/1096-9861(20010122)429:4%3C541::aid-cne3%3E3.0.co;2-5
37. Abbott C.J., Choe T.E., Burgoyne C.F., Cull G., Wang L., Fortune B. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in vivo and axonal transport after chronic intraocular pressure elevation in young versus older rats. *PLoS One* 2014; 9(12):e114546. doi: 10.1371/journal.pone.0114546. eCollection 2014.
38. Neufeld A.H., Gachie E.N. The inherent, age-dependent loss of retinal ganglion cells is related to the lifespan of the species. *Neurobiol Aging* 2003; 24:167-172. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00059-3
39. Harwerth R.S., Wheat J.L., Rangaswamy N.V. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10):4437-4443. doi: 10.1167/iov.08-1753
40. Wassle H., Boycott B.B. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol Rev* 1991; 71:447-480. doi: 10.1016/b978-0-323-02598-0.50010-0
41. Wassle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(10):747-757. doi: 10.1038/nrn1497
42. Merigan W.H., Maunsell J.H. How parallel are the primate visual pathways? *Ann Rev Neurosci* 1993; 16:369-402. doi: 10.1146/annurev.ne.16.030193.002101
43. Morgan J.E., Uchida H., Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:303-310. doi: 10.1136/bjo.84.3.303
44. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40: 364-368. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
45. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии* 2004; 3:73-79. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. The plasticity of the nervous system. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2004; 3:73-79. (In Russ.)].
46. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112(1):3-27. doi: 10.1007/s00702-004-0146-7
47. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии* 2009; 109(4):78-85. [Zhilovupov S.A., Samartsev I.N. Neuroplasticity: pathophysiological aspects and possibilities of therapeutic modulation. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2009; 109(4):78-85. (In Russ.)].
48. Frick A., Johnston D. Plasticity of dendritic excitability. *J Neurobiol* 2005; 64:100-115. doi: 10.1002/neu.20148
49. Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res* 2011; 92:244-250. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014.

50. Stevens B., Allen N.J., Vazquez L.E., Howell G.R., Christopher K.S., Nouri N., Micheva K.D., Mehalow A.K., Huberman A.D., Stafford B., Sher A., Litke A.M., Lambris J.D., Smith S.J., John S.W., Barres B.A. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 2007; 131(6):1164-1178. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036
51. Lopez J.C. *Quantifying synaptic efficacy* 2002; 3(5):332. doi: 10.1038/nrn814
52. Frishman L.J., Freeman A.W., Troy J.B., Schweitzer-Tong D.E., Enroth-Cugell C. Spatiotemporal frequency responses of cat retinal ganglion cells. *J Gen Physiol* 1987; 89(4):599-628. doi: 10.1085/jgp.89.4.599
53. Porciatti V., Ventura L.M. Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. *J Glaucoma* 2009; 18(7):535-542. doi: 10.1097/jgg.0b013e318193c2e1
54. Weber A.J., Harman C.D. Structure-function relations of parol cells in the normal and glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(9):3197-3207. doi: 10.1167/iovs.04-0834
55. Ahmed F.A., Chaudhary P., Sharma S.C. Effects of increased intraocular pressure on rat retinal ganglion cells. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19:209-218. doi: 10.1016/s0736-5748(00)00073-3
56. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., Cone F.E., Steinhart M.R., Tian J., Pease M.E., Quigley H.A. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7):3847-3857. doi: 10.1167/iovs.12-9712
57. Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K. Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3005-3010. doi: 10.1167/iovs.02-0620
58. Weber A.J., Kaufman P.L., Hubbard W.C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2304-2320.
59. Feng L., Zhao Y., Yoshida M., Chen H., Yang J.F., Kim T.S., Cang J., Troy J.B., Liu X. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(2):1106-1117. doi: 10.1167/iovs.12-10791
60. Vidal-Sanz M., Salinas-Navarro M., Nadal-Nicolás F.M., Alarcón-Martínez L., Valiente-Soriano F.J., de Imperial J.M., Avilés-Trigueros M., Agudo-Barriso M., Villegas-Pérez M.P. Understanding glaucomatous damage: anatomical and functional data from ocular hypertensive rodent retinas. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:1-27. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.08.001
61. Berry R.H., Qu J., John S.W., Howell G.R., Jakobs T.C. Synapse loss and dendrite remodeling in a mouse model of glaucoma. *PLoS One* 2015 4; 10(12):e0144341. doi: 10.1371/journal.pone.0144341. eCollection 2015.
62. El-Danaf R., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci* 2015; 35(6):2329-2343. doi: 10.1523/jneurosci.1419-14.2015
63. Puyang Z., Chen H., Liu X. Subtype-dependent morphological and functional degeneration of retinal ganglion cells in mouse models of experimental glaucoma. *J Nat Sci* 2015; 1(5):e103.
64. Chen H., Zhao Y., Liu M., Feng L., Puyang Z., Yi J., Liang P., Zhang H.F., Cang J., Troy J.B., Liu X. Progressive degeneration of retinal and superior collicular functions in mice with sustained ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3):1971-1984. doi: 10.1167/iovs.14-15691
65. Crish S.D., Sappington R.M., Inman D.M., Horner P.J., Calkins D.J. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:5196-5201. doi: 10.1073/pnas.0913141107
66. Liu X., Grishanin R.N., Tolwani R.J., Rentería R.C., Xu B., Reichardt L.F., Copenhagen D.R. Brain-derived neurotrophic factor and TrkB modulate visual experience-dependent refinement of neuronal pathways in retina. *J Neurosci* 2007; 27(27):7256-7267. doi: 10.1523/jneurosci.0779-07.2007
67. Liu X., Robinson M.L., Schreiber A.M., Wu V., Lavail M.M., Cang J., Copenhagen D.R. Regulation of neonatal development of retinal ganglion cell dendrites by neurotrophin-3 overexpression. *J Comp Neurol* 2009; 514(5):449-458. doi: 10.1002/cne.22016
68. Chen H., Liu X., Tian N. Subtype-dependent postnatal development of direction- and orientation-selective retinal ganglion cells in mice. *J Neurophysiol* 2014; 112(9):2092-2101. doi: 10.1152/jn.00320.2014
69. Vincent S.L., Peters A., Tigges J. Effects of aging on the neurons within area 17 of rhesus monkey cerebral cortex. *Anat Rec* 1989; 223:329-341. doi: 10.1002/ar.1092230312
70. Burke S.N., Barnes C.A. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:30-40. doi:10.1038/nrn1809.
71. Li M., He H.G., Shi W., Li J., Lv B., Wang C.H., Miao Q.W., Wang Z.C., Wang N.L., Walter M., Sabel B.A. Quantification of the human lateral geniculate nucleus in vivo using MR imaging based on morphometry: volume loss with age. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:915-921. doi: 10.3174/ajnr.a2884
72. Selemon L.D., Begović A. Stereologic analysis of the lateral geniculate nucleus of the thalamus in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 2007; 151:1-10. doi: 10.1016/j.psychres.2006.11.003.
73. Ahmad A., Spear P.D. Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *J Comp Neurol* 1993; 334:631-643. doi: 10.1002/cne.903340410
74. Diaz F., Villena A., Gonzalez P., Requena V., Rius F., Perez De Vargas I. Stereological age-related changes in neurons of the rat dorsal lateral geniculate nucleus. *Anat Rec* 1999; 255:396-400. doi: 10.1002/(sici)1097-0185(19990801)255:4%3C396::aid-ar5%3E3.3.co;2-d
75. Karlsson J.-O., Inomata M., Kawashima S. Slow axonal transport of soluble proteins and calpain in retinal ganglion cells of aged rabbits. *Neurosci Lett* 1992; 141:127-129. doi: 10.1016/0197-0186(92)91873-u
76. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(4):465-481. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0
77. Yucel Y.H., Gupta N., Zhang Q., Mizisin A.P., Kalichman M.W., Weinreb R.N. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(2):217-225. doi: 10.1001/archophth.124.2.217
78. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaise L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):674-678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
79. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н., Тубаджи Ессам, Ринджибал Алмайсам, Фарзад Захеда. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости* 2012; (3):23-28. [Alekseev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N., Tubadzhi Essam, Rindzhibal Almaism, Farzad Zahedi. Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central parts of the visual analyzer. *Oftalmologičeskie vedomosti* 2012; (3):23-28. (In Russ.)].
80. Газизова И.Р., Алмайсам Ринджибал. Нейродегенеративные изменения в головном мозге при глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2012; (3):88-91. [Gazizova I.R., Almaism Rindzhibal. Neurodegenerative changes in the brain in glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; (3):88-91. (In Russ.)].
81. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома* 2014; (3):5-13. [Erichiev I.P., Tumanov V.P., Panyushkina L.A., Fedorov A.A. Comparative analysis of morphological changes in the visual centers in primary glaucoma and Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; (3):5-13. (In Russ.)].
82. Gupta N., Greenberg G., Noel de Tilly L., Gray B., Polemidiotis M., Yucel Y.H. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma by Magnetic Resonance Imaging. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:56-60. doi: 10.1136/bjo.2008.138172
83. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007; 84:176-184. doi: 10.1016/j.exer.2006.09.013

84. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis Res* 2011; 51(2):243-250. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.003. Epub 2010 Aug 6. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.003
85. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *J Neuroophthalmol* 2008; 28:144-154. doi: 10.1097/wno.0b013e318177edf0
86. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol* 2012; 32(4):354-358. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600.
87. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:2346-2352. doi: 10.1167/iovs.12-11026
88. Harwerth R.S., Quigley H.A. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in human glaucoma patients. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(6):853-885. doi: 10.1001/archoph.124.6.853.
89. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85:386-395. doi: 10.1097/oxp.0b013e318177ebf3
90. Ventura L.M., Sorokac N., De Los Santos R., Feuer W.J., Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(9):3904-3911. doi: 10.1167/iovs.06-0161
91. Tsironi E.E., Dastiridou A., Ratsanos A., Dardiotis E., Veliki S., Patramani G., Zacharaki F., Ralli S., Hadjigeorgiou G.M. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmology* 2012; 12(1):54. doi: 10.1186/1471-2415-12-54
92. Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Диагностическая ценность функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома* 2014; 2:5-10. [Erichev I.P., Panyushkina L.A. The diagnostic value of functional and morphometric parameters of retina and optic nerve in patients with Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 2:5-10. (In Russ.)].
93. Harwerth R.S., Wheat J.L., Fredette M.J., Anderson D.R. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4):249-271. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.02.001. Epub 2010 Mar 11.
94. Harwerth R.S., Wheat J.L. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(2):305-314.
95. Wheat J.L., Rangaswamy N.V., Harquerth R.S. Correlating RNFL thickness by OCT with perimetric sensitivity in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2012; 21(2):95-101. doi: 10.1097/IJG.0b013e31820bcfbc.
96. Зуева М.В., Арапиев М.У., Цапенко И.В., Ловпаче Д.Н., Маглакелидзе Н.М., Лантух Е.П. Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016; 1. [Zueva M.V., Arapiev M.U., Tsapenko I.V., Lovpache D.N., Maglakelidze N.M., Lantukh E.P. Morphological and functional characteristics changes of retinal ganglion cells in physiological aging and in the early stages of glaucoma]. *Vestn Oftalmol* 2016; 1. (In Russ.)].
97. Johnson M.A., Drum B.A., Quigley H.A., Sanchez R.M., Dunkelberger G.R. Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(5):897-907.
98. Siliprandi R., Bucci M.G., Canella R., Carmignoto G. Flash and pattern electroretinograms during and after acute intraocular pressure elevation in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(4):558-565.
99. Lee B.B., Martin P.R., Valberg A. Amplitude and phase of responses of macaque retinal ganglion cells to flickering stimuli. *J Physiol* 1989; 414(1):245-263. doi: 10.1113/jphysiol.1989.sp017686
100. Dowling J.E., Werblin F.S. Synaptic organization of the vertebrate retina. *Vis Res* 1971:1-15. doi: 10.1016/0042-6989(71)90026-5
101. Porciatti V. The mouse pattern electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica* 2007; 115(3):145-153. doi: 10.1007/s10633-007-9059-8.
102. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(9):2797-2810.

Поступила 27.12.2015