

Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий



В.В. Нероев



М.В. Зуева



А.Н. Журавлева



И.В. Цапенко

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):533–541

Анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных взаимоотношений при развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) показывает, что поиск одного первичного фактора может привести к ошибочному преувеличению его роли в патогенезе ГОН. Более перспективным может быть поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры, функции и глазного кровотока и расширение нашего фундаментального понимания процессов, лежащих в основе этих изменений, призванного резко улучшить их интерпретацию. Обсуждаемые в данном обзоре данные недавних исследований показали, что самым ранним событием в развитии ГОН является ослабление и потеря синапсов даже при сохранном дендритном ветвлении. Мы предполагаем, что потеря синапсов на дендритах и аксонных терминалях, являясь проявлением синаптической пластичности, может развиваться одновременно с изменением антероградного транспорта в аксонах ганглиозных клеток (ГК) либо опережая его. Ранние изменения в тайминге разрядов ГК сетчатки, связанные со снижением силы синаптических контактов и элиминацией синапсов на дендритах, могут быть мишенью нейропротекторной терапии. В обзоре анализируются тесты современной электроретинографии, которые могут служить маркерами ранних событий в развитии ГОН, включая пластические изменения в сетчатке на доклинической стадии глаукомы, и даются физиологические обоснования их селективных возможностей для клинической практики.

Ключевые слова: глаукома, ретинальная пластичность, доклиническая диагностика, электрофизиологические исследования, ганглиозные клетки сетчатки

Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. *Офтальмология*. 2020;17(3S):533–541. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>

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

Конфликт интересов отсутствует



Structural and Functional Disorders in Glaucoma: Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 2. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events

V.V. Neroev, M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):533–541

Analysis of the literature on the problem of structural and functional relationships in the development and progression of glaucomatous optical neuropathy (GON) shows that the search for a single primary factor may lead to an erroneous exaggeration of its role in the pathogenesis of GON. A more promising approach may be to search for clinically significant combinations of current markers of changes in structure, function, and ocular blood flow, and to expand our fundamental understanding of the processes underlying these changes, designed to improve their interpretation radically. The discussed in this review data of recent studies showed that the earliest event in the development of GON is the weakening and loss of synapses, even with the preserved dendritic branching. We assume that the loss of synapses on dendrites and axon terminals, being a manifestation of synaptic plasticity, may occur simultaneously with the change in anterograde transport in axons of retinal ganglion cells (RGC), or, ahead of it. Early changes in the discharge timing of the RGCs associated with a decrease in the strength of synaptic contacts and the elimination of synapses on dendrites can be a target for neuroprotective therapy. The review analyzes the tests of modern electroretinography, which can serve as markers of early events in the development of GON, including plastic changes in the retina at the preclinical stage of glaucoma, and provides physiological rationales for their selective possibilities for clinical practice.

Keywords: glaucoma, retinal plasticity, preclinical diagnostics, electrophysiological studies, retinal ganglion cells

For citation: Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and Functional Disorders in Glaucoma: Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 2. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):533–541. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Выполненный нами ранее критический анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных взаимоотношений при развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) показывает, что поиск одного первичного фактора может привести к ошибочному преувеличению его роли в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1]. Мы полагаем, что более перспективным может быть поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры, функции и глазного кровотока. Крайне важным является также улучшение наших представлений о патогенезе и факторах риска и прогрессирования глаукомы и расширение фундаментального понимания процессов, лежащих в основе обнаруженных изменений, призванных резко улучшить их интерпретацию. Среди функциональных тестов в настоящее время наиболее широко в клинической практике используют стандартную автоматическую периметрию, которая слабо чувствительна к ранним изменениям ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и их аксонов. Однако этот субъективный психофизический тест далеко не исчерпывает арсенал современных методов функциональной диагностики, к которым относятся также электрофизиологические исследования (ЭФИ) сетчатки, функциональная магнитно-резонансная томография и другие технологии, и эти методы способны

дать специфическую информацию о нейронной активности и функциональной связности на различных уровнях организации зрительной системы.

В данном обзоре для углубления представлений о ранних событиях в сетчатке при ПОУГ, которые необходимы для адекватной интерпретации показателей диагностических исследований, мы обсуждаем начальные пластические изменения в сетчатке и предлагаем гипотезу о временном ходе этих изменений. Анализируются физиологические основы чувствительности современных тестов ЭФИ в диагностике ранних событий в развитии ГОН.

РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Исследования последних лет позволили охарактеризовать последовательность событий, происходящих в сетчатке при глаукоме, что детально обсуждается в литературе [2–7]. Отметим кратко следующие важные закономерности. Самые ранние признаки повреждения отмечаются на уровне аксонов ГК сетчатки, включая метаболические изменения, нарушение аксонального транспорта и подавление специфических генов [8–10]. Нарушения аксонального транспорта развиваются ранее дегенерации аксонов и апоптотической гибели клеточных тел ГК сетчатки [11–14]. Дефицит anterograde транспорта происходит раньше в развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН), чем нарушение ретроградного транспорта [2]. В качестве общей

В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко

Контактная информация: Зуева Марина Владимировна visionlab@yandex.ru

тенденции подчеркивается дистально-проксимальное направление прогрессирования изменений: вслед за нарушением аксонального транспорта возникают изменения в латеральном колленчатом теле (ЛКТ) и переднем двуххолмии (*Superior colliculus*), зрительном тракте, нерве и затем — в сетчатке [2, 4, 8]. Дистально (по отношению к аксональным терминалям) структурные изменения состоят в обрыве аксональных терминалей в переднем двуххолмии и ЛКТ [15–19], затем происходит деструкция аксонов, за которой следует гибель нейронов в центральных проекциях ГК. Проксимально изменения включают обрыв дендритов во внутреннем плексиформном слое (ВПС) сетчатки, сужение и упрощение ветвления дендритного дерева, сморщивание и потерю сомы ГК.

Результаты ЭФИ и исследований с использованием маркеров активного транспорта указывают на существование временного интервала между дисфункцией нейронов в проекциях ГК и их дегенерацией [5, 10, 20–28]. Патологические изменения и потеря нейронов в мишенях-проекциях ГК в головном мозге, как предполагают, возникают вследствие трансинаптической дегенерации [29], и они отстают по скорости от гибели аксонов в зрительном нерве на 20–30 % [17]. В экспериментальных исследованиях у мышей инбредной линии DBA/2J с моделью глаукомы антероградный транспорт в переднее двуххолмие истощался через 11–12 месяцев, в то время как белковые маркеры пресинаптических окончаний на аксональных терминалях дольше оставались сохранными (до 18–22 месяцев) [2]. Логично, что более длительное сохранение ретроградного транспорта от верхнего двуххолмия требует наличия неповрежденных терминалей аксонов ГК, чтобы поглощать (захватывать) транспортируемый материал. Однако означает ли это, что длительное время остаются неповрежденными синаптические контакты между аксонами и нейронами центральных мишеней?

Аналогично остается вопрос: насколько рано вовлекаются в патологический процесс синапсы в ВПС? Связано ли их исчезновение исключительно с обрывом и потерей дендритных отростков? Согласно указанной выше дистально-проксимальной схеме прогрессирования ГОН дендриты ГК должны поздно изменять свою структурную и функциональную организацию в прогрессировании ГОН, уже непосредственно перед гибелью клеточной сомы [4], являясь, по существу, прогностическими маркерами последующей клеточной смерти. Это, однако, противоречит данным ЭФИ, согласно которым по сопоставлению амплитудных и временных параметров паттерн ЭРГ (ПЭРГ) можно судить о дисфункции ГК на ранней стадии обратимых пластических изменений [5, 30], развивающейся заведомо до видимых на ОКТ структурных аномалий и потери аксонов в СНВС [31, 32].

Исследования показывают, что ранние изменения в сетчатке значительно отличаются для разных субпопуляций ГК, что может иметь большое значение для коррекции наших представлений о самых ранних признаках глаукомы

и их функциональной диагностике. В экспериментальных исследованиях для моделирования глаукомы используют разные методы индукции повышенного внутриглазного давления (ВГД), в частности для этого широко применяют инъекции полистирольных микросфер в переднюю камеру [12, 33]. Santina и соавт. с помощью микросфер создавали длительное умеренное возрастание ВГД у мышей [34] и через 15 и 30 дней сравнивали ранние изменения импульсной активности ГК. Типы ГК дифференцировали по их морфологии и с помощью многоэлектродной матрицы (60 электродов) записывали спонтанную и вызванную светом импульсную активность on- и off-фазических (транзиентных) и on- и off-тонических (устойчивых) ГК [34]. Для off-транзиентных ГК было продемонстрировано самое быстрое снижение и структурной и функциональной организации дендритов по сравнению с другими типами ГК, повышенный уровень ВГД вызывал сужение и снижение сложности дендритного ветвления и уменьшение размеров рецептивного поля (РП). У off-устойчивых ГК, несмотря на значительное снижение скорости импульсации, дендритные отростки дольше оставались неповрежденными. On-транзиентные и on-устойчивые ГК имели нормальные размеры РП. Однако частота спайков в разрядах спонтанной и вызванной активности этих клеток была снижена по сравнению с данными в контрольной группе.

Крайне важным наблюдением являлось то, что самые ранние изменения для ГК всех типов включали потерю синапсов на дендритных отростках, причем on- и off-устойчивые ГК теряли возбуждающие синапсы даже при сохранении структурно нормального дендритного ветвления [34]. Таким образом, хроническое повышение ВГД неодинаково влияет на структуру и функцию различных субпопуляций ГК, которые в разные сроки вовлекаются в ГОН. Эти наблюдения показывают, что и в спонтанной активности, и в вызванных светом ответах ГК сетчатки изменения происходят еще до того, как обнаруживается потеря дендритов, и можно предположить, что самые ранние функциональные нарушения связаны с элиминацией синапсов. С началом потери дендритов и упрощением дендритного дерева обнаруживались также соответствующие изменения в размере центра РП. Santina и соавт. [34] постулируют, что вызванные повышением ВГД изменения на уровне ВПС включают последовательно потерю синапсов, сужение размеров функционального РП и затем — деструкцию дендритного ветвления, которая предшествует гибели клетки. Однако авторы не связывали синаптическую потерю с временной схемой других событий при развитии ГОН (дистальных и проксимальных). Их исследование поддерживает представленную ранее модель структурно-функциональных взаимоотношений при гибели ГК [5] и подтверждает, что существует терапевтическое окно, в котором функциональные нарушения проявляются на фоне еще сохранной морфологии.

Таким образом, длительная сохранность дендритного ветвления у некоторых типов ГК при прогрессировании

ГОН не свидетельствует однозначно о том, что все «проксимальные» изменения в ВПС возникают в последнюю очередь, после повреждений в аксонах и их проекциях в головном мозге, поскольку потеря синапсов может быть самым ранним признаком на стадии пластических изменений. Мы предлагаем дополнить дистально-проксимальную схему прогрессирования ГОН [4] предположением, что потеря синапсов и на дендритах в ВПС и аксональных терминалах в процессе течения ГОН может возникать одновременно с изменениями антероградного транспорта в аксонах ГК либо даже опережая их. Это предположение согласуется с данными функциональных исследований и моделью пластичности ГК сетчатки при оптической нейропатии [5, 30–32].

Прогресс в понимании того, как различные типы нейронов в сетчатке и головном мозге влияют на его структуру и функцию на ранних стадиях заболевания, может быть критически важным шагом к разработке новых стратегий лечения глаукомы и других нейродегенеративных заболеваний.

Интересно, что раннее снижение количества синапсов, еще до развития структурных изменений, является распространенным признаком и при других нейродегенеративных расстройствах [35, 36]. Отметим также, что истончение, обрыв и потеря дендритов ГК развиваются до начала изменений сомы клетки и при других заболеваниях сетчатки, помимо глаукомы [37, 38]. И у миджет, и у зонтичных ГК животных (клеток парво- и магносистемы) исследователи наблюдали сужение дендритного ветвления и упрощение его сложности [38, 39]. При моделировании глаукомы исключение составили лишь экспериментальные условия, в которых индуцировалось не умеренное, а резкое возрастание ВГД. У кошек [40] и обезьян [41] в таких случаях одновременно наблюдалось и сужение дендритного дерева, и сжатие тел ГК. Однако даже при резком сужении дендритного ветвления и изменениях сомы, как показано у мышей DBA/2J, клетки никогда не заполнялись ретроградной меткой из верхнего двухолмия [39]. Это, по мнению авторов, свидетельствует, что обрыв дендритов происходит либо до, либо одновременно с нарушением ретроградного транспорта, но всегда до апоптотической гибели клеток. Однако для некоторых типов ГК нельзя исключать и более раннее вовлечение в ГОН нарушений морфологии дендритов, что может быть важным для определения стратегий защиты ГК [42]. Кроме того, хорошо документировано снижение фрактальной сложности дендритных ветвлений нейронов ЛКТ [43–45] — проявления дендритной пластичности, кратко суммированные в недавнем обзоре [7].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ СТАДИЙ ГЛАУКОМЫ

Таким образом, согласно современным представлениям, в доклинических стадиях глаукомы медленно развиваются нейродегенеративные изменения, начинающиеся с исчезновения синапсов и нарушения антероградного

аксонального тока. Затем происходит обрыв дендритов в ВПС и потеря разветвленных терминалей аксонов ГК сетчатки на нейронах ЛКТ. Метаболические нарушения, рано вызывающие нарушение дистального антероградного аксонального транспорта, приводят последовательно к аксональной дисфункции, разрушению миелиновой муфты и развитию уоллеровой дегенерации, истончению и смерти аксонов, сморщиванию и потере сомы ГК [4, 5, 7, 46].

Исследования показывают, что потеря функции ГК по данным ПЭРГ предшествует гибели нейронов [32, 47] и потере зрительных функций [32, 48]. В начальной глаукоме функциональная активность ГК по данным ПЭРГ изменяется задолго до измеримых нарушений толщины СНВ, то есть кривые нарушения структуры и функции сдвинуты во времени. Это временное окно называют «критическим периодом дисфункции» ГК, предшествующим смерти аксонов, или пластическим периодом, когда изменения можно обратить вспять [30, 47]. Следует иметь в виду, что даже в развитых стадиях глаукомы всегда имеются клетки, находящиеся на различных уровнях дисфункции, и для них будет сохраняться временное окно, в течение которого также возможен положительный эффект протекторной терапии.

Современные диагностические технологии способны оценивать отдельные аспекты, касающиеся дисфункции и потери ГК у больных с доклиническими стадиями глаукомы, но существующие стандарты пока не позволяют характеризовать последовательность ранних событий на этапе пластических изменений. Объективные маркеры доклинических (латентных) стадий глаукомы, наиболее вероятно, будут представлять эффективные сочетания параметров структурной визуализации сетчатки, нарушений кровоснабжения сетчатки, данных периметрии и ЭФИ как критериев различных этапов гибели ГК. Ниже мы представляем обоснование использования конкретных методов ЭФИ и их диагностические возможности.

Паттерн ЭРГ. Регистрация и транзиентных, и стационарных ПЭРГ ответов позволяет получать более полную картину, отражающую дефицит функции ГК, связанный с потерей синаптических контактов и деструктивными изменениями дендритов и аксонов ГК. Транзиентным ответом называют ПЭРГ на реверсивные паттерны с угловым размером 0,8° и 16° и частотой реверсии 2–4 в сек. Стационарной (устойчивого состояния, или steady-state) называют ПЭРГ на паттерны с угловым размером 0,8° и 16° и частотой реверсии 8–16 в секунду. Регистрация ПЭРГ по стандартам ISCEV с анализом амплитуды и латентности пиков ПЭРГ дает информацию об активности ГК сетчатки и их аксонов [20, 24, 49–52].

В амплитуду N95 транзиентной ПЭРГ равный вклад дает спайковая (импульсная) активность on- и off-ГК. Пик P50 отражает неспайковую активность нейронов on- и off-путей. Сомы ГК в сетчатке остаются сохраненной при ранних нарушениях дендритного ветвления и синаптических контактов ГК с нейронами 2 порядка в ВПС

[39]. Учитывая это, диагностическую ценность может иметь индекс отношения амплитуды позитивного и негативного пиков ПЭРГ, рассчитываемого как $P50/N95$ или $(P50-N95)/N95$. Данный показатель отражает относительный вклад в ПЭРГ доганглионарных нейронов сетчатки и ГК. На ранних стадиях ГОН можно ожидать максимальное снижение индекса транзистентной ПЭРГ, его расчет для паттернов разного размера даст косвенную информацию об альтерациях функции ГК парвоили магносистемы, которые по-разному реагируют на острый подъем ВГД и хроническую гипертензию [7]. Стационарная ПЭРГ отражает главным образом спайковую активность оп-ГК [53].

Сравнение изменений параметров транзистентной и стационарной ПЭРГ поможет судить о дисфункции и дегенерации аксонов и дендритов ГК. Необходим также расчет индекса стационарной ПЭРГ, известный как Фрайбургская парадигма (отношение амплитуд ПЭРГ $0,8^\circ/16^\circ$), учитывая его чувствительность в прогнозировании глаукомы [24, 52].

Амплитуда и фаза компонентов ПЭРГ отражают различные аспекты активности ГК [5, 7, 54]. Амплитуда ПЭРГ связана с количеством и/или жизнеспособностью нейронов сетчатки, что непосредственно влияет на генерацию ПЭРГ. Сдвиг фазы ПЭРГ без изменения амплитуды будет связан с нарушением синаптической передачи. Для генерации спайков ГК сначала должны интегрировать синаптические входы со всего дендритного дерева в ВПС до достижения порога инициации потенциала действия [54]. Поэтому потеря синапсов и дендритов снижает возбудимость ГК и их электрическую активность.

У лиц с подозрением на глаукому была показана повышенная вариабельность фазы стационарной ПЭРГ, которая, как полагают авторы, может служить дополнительным маркером глаукомной дисфункции ГК сетчатки [55].

ЗВП на реверсивный паттерн [56]. Ранний компонент P1 с латентностью 95–110 мс, наиболее вероятно, генерируется в экстрастриарной коре средней затылочной извилины; поздняя негативная составляющая N2 (N150) генерируется в нескольких областях, включая глубокий источник в теменной доле [57]. Известно, что нейроны ЛКТ и первичной зрительной коры (центральные мишени ГК сетчатки) так же, как и тела ГК, остаются сохранными в течение продолжительного времени после аксонопатии [39]. Однако активность V1 и экстрастриарных областей головного мозга — основных источников генерации ЗВП — зависит от силы входных сигналов, поступающих из сетчатки. Кроме того, на амплитуду и временные параметры ЗВП влияет структурная и функциональная сохранность синапсов, создаваемых на нейронах ЛКТ разветвленными терминалями аксонов ГК. Их потеря, так же как и ослабление аксонального транспорта, нарушает синаптическую передачу и ослабляет электрическую активность центральных структур зрительной системы. В связи с этим мы полагаем, что анализ амплитудных и временных

параметров транзистентных и стационарных паттерн ЗВП может предоставить раннюю информацию о признаках дистальной и проксимальной аксонопатии.

Зрительная кора является источником начальных компонентов ЗВП (N1, N70) и P1 (P100). Не исключено, что нарушение дистального аксонального транспорта может рано влиять также на ретинокортикальное время (РКВ), которое рассчитывают как разницу между пиковой латентностью позитивных компонентов ЗВП и ЭРГ на паттерн или вспышку (P100 и P50 или P2 и b-волны).

Фотопический негативный ответ (ФНО). Регистрацию ФНО рекомендуется записывать по классической методике в фотопической ЭРГ на красные вспышки на синем фоне [58–61]. Источниками генерации ФНО являются активность спайковых нейронов (ГК и особый вид амакриновых клеток) сетчатки и глиальных клеток [58, 60, 62–64]. В ЭРГ на диффузный стимул ФНО достоверно изменяется только в развитых стадиях глаукомы. ФНО в фокальной [65, 66] и мультифокальной ЭРГ [67] является более чувствительным критерием функции ГК.

Несмотря на то что ПЭРГ — более чувствительный маркер ранних глаукомных изменений, чем ФНО, преимуществом ФНО является то, что его регистрация не требует прозрачности оптических сред и применима у пациентов с беспокойным поведением и нарушением фиксации взора [68]. В глазах с подозрением на глаукому значительное снижение амплитуды ФНО коррелирует с небольшими изменениями толщины перипапиллярной сетчатки и макулярной толщины СНВС [69]. Это наблюдение предполагает, что ФНО может быть особенно полезным и чувствительным тестом в сложных для диагностики случаях. Амплитуду ФНО обычно рассчитывают двумя способами: от изолинии и от пика волны-b, а также оценивают отношение амплитуд ФНО (от пика-b) и b-волны — ФНО/b. Расчет индекса ФНО/b резко повышает чувствительность этого критерия к ранним изменениям функции сетчатки, связанным с ГОН, по сравнению с амплитудой пика ФНО. Параметр ФНО/b менее вариабелен по сравнению с амплитудой ФНО от изолинии [70–72]. Он коррелирует с толщиной СНВС, снижаясь на 0,02 единицы в среднем на каждые 10 микрон толщины СНВС [72].

Оценка функции клеток Мюллера по индексу ЭРГ/РЭРГ. Ретинальная глия включает несколько популяций многофункциональных клеток, обеспечивающих нормальную функцию сетчатки через тесные взаимодействия с множеством различных других типов клеток (нейроны, клетки эндотелия сосудов, иммунной системы и др.) [73]. Изменения глиального статуса и функции глиальных элементов сетчатки в процессе развития глаукомы предшествуют изменениям ГК. При развитии глаукомы основные позитивные и негативные влияния ретинальной глии состоят в следующем. Астроциты и клетки Мюллера (МК) обеспечивают благоприятные условия для модуляции синаптической активности через активацию микроглии и поддержания

уровней ионов и нейромедиаторов [74]. С другой стороны, астроциты в сетчатке опосредуют нарушения аксонального транспорта [75], а адаптивные ответы МК на микроглиальную активацию являются медиаторами нейротрофических эффектов и модулируют воспаление в сетчатке [76]. МК трансформируют медиаторы в субстраты для нейронов, предотвращая накопление токсичных для сетчатки глицина, ГАМК и глутаминовой кислоты [77, 78]. Избыток нейромедиаторов в межклеточном пространстве может привести к активации проапоптотической сигнализации в нейронах [79]. МК способствуют выживанию ГК путем продукции нейротрофических факторов: цилиарный нейротрофический фактор оказывает мощное нейротрофическое действие при глаукоме [80]. Активация клеток Мюллера при глаукоме играет важную роль в стимулировании миграции микроглии и привлечении других иммунных клеток в сетчатке [81]. С другой стороны, при глаукоме развивается реактивный глиоз. Реактивированные МК производят и освобождают цитотоксические факторы, такие как оксид азота, фактор некроза опухоли- α , активные формы кислорода и простагландин E2, участвуя в индукции апоптоза ГК [82].

Для неинвазивной оценки функции МК с помощью электроретинографии рассчитывают глиальный индекс Кг как отношение амплитуд вызванного ответа сетчатки на одиночные световые стимулы (ЭРГ) и ритмические мелькания (РЭРГ): $K_g = \text{ЭРГ}/\text{РЭРГ}$ [83–85]. Физиологической основой этого метода служит тот факт, что нейроглия не воспроизводит ритм свыше 2 Гц [85] и участвует в генерации только стандартной ЭРГ (0,5–1 Гц), но не РЭРГ, регистрируемой при частоте мельканий свыше 4 Гц. Поэтому Кг зависит от глионейрональных взаимодействий в сетчатке, и при сопоставлении изменений Кг и амплитуды РЭРГ, отражающей активность только нейронов сетчатки (неопосредованную МК), можно опосредованно судить о функции мюллеровской глии. Добавим, что при регистрации РЭРГ в широком спектре частот [86] могут быть рассчитаны фотопические и скотопические глиальные индексы для оценки глионейрональных взаимодействий между МК и избирательно фоторецепторами или биполярными клетками колбочковой и палочковой систем.

Глиальные клетки Мюллера высокочувствительны к ретинальной ишемии [84]. Показано, что некоторые МК при ишемии-реперфузии также погибают путем апоптоза, и освобождаемый ими кластерин может играть важную патогенетическую роль в гибели ГК сетчатки [87, 88]. После преходящей ишемии глиальные клетки модулируют проводимость K^+ каналов [89–91], что неизбежно отражается на их вкладе в генерацию b-волны ЭРГ. При нейродегенеративных заболеваниях предполагается также патогенетическая роль водных каналов аквапоринов в МК [92, 93]. Учитывая эти факты, неинвазивные исследования реактивного глиоза МК с помощью электроретинографических глиальных индексов

могут служить ценным инструментом не только для диагностики ранних нарушений, но и в изучении патофизиологии заболеваний, связанных с ишемией сетчатки, включая глаукому [94]. Интересно, что ишемия сетчатки, вызванная подъемом ВГД, как показано, воздействует в основном на глиальные МК, в отличие от ишемии сетчатки, вызванной окклюзией средней мозговой артерии, что приводит к локальным нарушениям аксонального транспорта [95].

ПЭРГ и ЗВП на яркостные и хроматические стимулы. При этой технологии выполняется одновременная регистрация ПЭРГ и ПЗВП на модуляцию чисто яркостного и чисто цветового контраста. Сравнение изменений ПЭРГ и ПЗВП на реверсивные паттерны с черно-желтыми (яркостный контраст) и хроматическими (красно-зелеными и сине-желтыми элементами) позволяет определять относительную дисфункцию разных субпопуляций ГК и сравнивать нарушение ретинокортикального времени при ранней глаукоме на стимулы яркостного и цветового контраста. У пациентов с макулярной дисфункцией даже относительно небольшая задержка P100 ЗВП ассоциируется с выраженным угнетением P50 ПЭРГ без укорочения ее латентности. В то же время изменение латентности ПЭРГ может указывать на нарушение синаптической трансмиссии на уровне ВПС и отражать ранние изменения дендритной и синаптической пластичности в латентных стадиях глаукомы.

Мультифокальные исследования. В последнее десятилетие были разработаны различные модификации мфЭРГ, включая регистрацию ответов на быстрые мелькания, стимулы низкого контраста, медленную m-последовательность и другие парадигмы (цит. по [96]). Использование этих модификаций привело к лучшему пониманию клеточных источников и нелинейных механизмов, вовлеченных в генерацию мфЭРГ [97], и повышению эффективности этого метода в диагностике глаукомы. Метод мфЗВП, который называют объективной периметрией, может облегчить интерпретацию аномальных ЗВП на вспышки и паттерн. В ситуациях, когда запись мф-ЗВП имеет большое отношение сигнал/шум, у него будет преимущество перед субъективной периметрией [98, 99].

С другой стороны, при регистрации мфЭРГ-ответов на матрицу с малым количеством гексагональных элементов появляется возможность оценивать мультифокальные ФНО (негативная волна N2, следующая за P1) в разных зонах глазного дна, что повышает чувствительность теста [67]. Кроме того, поздние позитивные компоненты мфЭРГ (P2 и P3) дают дополнительную информацию о сохранности функции ГК. Аналогично запись мф-ПЭРГ в ответах от нескольких зон сетчатки также способствует оценке топографии дисфункции ГК сетчатки и ее локальной оценке в макулярной зоне [100]. Специальные тесты мф-«on-off» ЭРГ представляют косвенную информацию о преимущественной дисфункции on- или off-нейронов. Он ГК сетчатки более чувствительны к повышению ВГД, чем on-off ГК [54].

Недавно были продемонстрированы новые возможности мфЭРГ в ранней диагностике глаукомы. У нечеловекообразных приматов в норме и на модели экспериментальной глаукомы исследовали низкочастотные (НЧК) и высокочастотные компоненты (ВЧК) мфЭРГ путем фильтрации мультифокального ЭРГ-ответа ниже и выше 75 Гц [101]. Измеряли амплитуды НЧК (N1, P1, N2) и ВЧК (от пика до пика) и рассчитывали амплитудные отношения ВЧК/P1 и N2/P1. При 95%-ной специфичности самой высокой диагностической чувствительностью обладало отношение амплитуды высокочастотных компонентов мфЭРГ к амплитуде P1: индекс ВЧК/P1. Чувствительность ФНО и ПЭРГ проигрывала этому новому электрофизиологическому маркеру. Корреляции структурно-функциональных показателей (мфЭРГ, ФНО и ПЭРГ к толщине СНВС) также были самыми сильными для ВЧК мфЭРГ [101].

Таким образом, достижения фундаментальной науки и клинических исследований постоянно углубляют наши представления о тонких изменениях микроструктуры сетчатки и чувствительности к ним электрофизиологических маркеров, позволяя более глубоко интерпретировать и показатели ЭФИ, и их корреляцию с результатами нейровизуализации, психофизических и гемодинамических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном аналитическом исследовании к парадигме Calkins [3, 4] мы добавляем гипотезу о том, что потеря синапсов ГК на еще интактных дендритах в ВПС и, возможно, аксональных терминалях, контактирующих с центральными проекциями в головном мозге, происходит

либо до, либо одновременно с нарушением антероградного аксонального транспорта. Можно предположить, что она является ранним признаком синаптической пластичности, негативные проявления которой на доклинической стадии ГОН влияют на вызванную светом и на спонтанную нейронную активность в сетчатке и головном мозге. С другой стороны, ранние изменения тайминга разрядов on и off ГК сетчатки, вероятно, связанные с уменьшением входов от биполярных клеток из-за снижения силы синаптических контактов и элиминации возбуждающих синапсов на дендритных отростках, могут служить мишенью нейропротекторной терапии на стадии пластических изменений в течении ГОН.

Отдельные тесты ЭФИ могут быть использованы как маркеры ранних пластических изменений в сетчатке, связанных с исчезновением синапсов в ВПС и нарушением дендритного ветвления ГК и структуры функциональных РП.

Использование селективных методов электрофизиологической диагностики и грамотная интерпретация изменений биопотенциалов сетчатки, основанная на знании природы их генерации и селективной чувствительности к тонким изменениям ретикулярной микроструктуры, перспективны для углубления представлений о патогенезе глаукомы и улучшения ранней диагностики и мониторинга ГОН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — концепция, дизайн, научное редактирование;
Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста;
Журавлева А. А. — анализ литературы, написание текста;
Цапенко И.В. — анализ литературы, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.А., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология*. 2020;17(3):336-343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.A., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologiya*. 2020;17(3):336-343 (In Russ.).]
2. 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
3. Calkins D.J., Horner P.J. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:2482-2484. DOI: 10.1167/iov.12-9483i
4. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2012;31:702-719. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2012.07.001
5. 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
6. Crish S.D., Dapper J.D., MacNamee S.E., Balam 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
7. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70-85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2016;15(1):70-85 (In Russ.).]
8. Howell G.R., Libby R.T., Jakobs T.C., Smith R.S., Phalan F.C., Barter J.W., Barbay J.M., Marchant J.K., Mahesh N., Porciatti V., Whitmore A.V., Masland R.H., John S.W. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J. Cell Biol*. 2007;179:1523-1537. DOI: 10.1083/jcb.200706181
9. Soto I., Oglesby E., Buckingham B.P., Son J.L., Roberson E.D., Steele M.R., Inman D.M., Vetter M.L., Horner P.J., Marsh-Armstrong N. Retinal ganglion cells down-regulate gene expression and lose their axons within the optic nerve head in a mouse glaucoma model. *J Neurosci*. 2008;28:548-561. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3714-07.2008
10. 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
11. Cone F.E., Gelman S.E., Son J.L., Pease M.E., Quigley H.A. Differential susceptibility to experimental glaucoma among 3 mouse strains using bead and viscoelastic injection. *Exp Eye Res*. 2010;91:415-424. DOI: 10.1016/j.exer.2010.06.018
12. Sappington R.M., Carlson B.J., Crish S.D., Calkins D.J. The microbead occlusion model: a paradigm for induced ocular hypertension in rats and mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:207-216. DOI: 10.1167/iov.09-3947
13. Chen H., Wei X., Cho K.S., Chen G., Sappington R., Calkins D.J., Chen D.F. Optic neuropathy due to microbead-induced elevated intraocular pressure in the mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52:36-44. DOI: 10.1167/iov.09-5115
14. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol. Neurodegener*. 2011;6:4. DOI: 10.1186/1750-1326-6-4
15. Harwerth R.S., Crawford M.L., Frishman L.J., Viswanathan S., Smith E.L. 3rd, Carter-Dawson L. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2002;21:91-125.
16. Gupta N., Yucel Y.H. Brain changes in glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*. 2003;13(3):S32-S35.
17. 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;22:465-481.
18. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaisee 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
19. Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000;41:1370-1379.
20. 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.

21. Saleh M., Nagaraju M., Porciatti V. Longitudinal evaluation of retinal ganglion cell function and IOP in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:4564–4572. DOI: 10.1167/iovs.07-0483
22. Buckingham B.P., Inman D.M., Lambert W., Oglesby E., Calkins D.J., Steele M.R., Vetter M.L., Marsh-Armstrong N., Horner P.J. Progressive ganglion cell degeneration precedes neuronal loss in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2008;28:2735–2744. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4443-07.2008
23. Holcombe D.J., Lengefeld N., Gole G.A., Barnett N.L. Selective inner retinal dysfunction precedes ganglion cell loss in a mouse glaucoma model. *Br. J. Ophthalmol.* 2008;92:683–688. DOI: 10.1136/bjo.2007.133223
24. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85:386–395. DOI: 10.1097/oxp.0b013e318177ebf3
25. Nagaraju M., Saleh M., Porciatti V. IOP-dependent retinal ganglion cell dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:4573–4579. DOI: 10.1167/iovs.07-0582
26. Porciatti V., Nagaraju M. Head-up tilt lowers IOP and improves RGC dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Exp. Eye Res.* 2010;90:452–460. DOI: 10.1016/j.exer.2009.12.005
27. Fortune B., Burgoyne C.F., Cull G.A., Reynaud J., Wang L. Structural and functional abnormalities of retinal ganglion cells measured in vivo at the onset of optic nerve head surface change in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53:3939–3950. DOI: 10.1167/iovs.12-9979
28. Frankfort B.J., Khan A.K., Tse D.Y., Chung I., Pang J.J., Yang Z., Gross R.L., Wu S.M. Elevated intraocular pressure causes inner retinal dysfunction before cell loss in a mouse model of experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:762–770. DOI: 10.1167/iovs.12-10581
29. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
30. 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/ijg.0b013e318193c2e1
31. 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
32. 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
33. Morgan J.E., Tribble J.R. Microbead models in glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2015;141:9–14. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.020
34. Santana L.D., Inman D.M., Lupien C.B., Horner F.J., Wong R.O.L. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013;33(44):17444–17457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
35. Lacor P.N., Buniel M.C., Furlow P.W., Clemente A.S., Velasco P.T., Wood M., Viola K.L., Klein W.L. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2007;27:796–807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007
36. Yoshiyama Y., Higuchi M., Zhang B., Huang S.M., Iwata N., Saido T.C., Maeda J., Suhara T., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007;53:337–351. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.010
37. 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
38. Pavlidis M., Stupp T., Naskar R., Cengiz C., Thanos S. Retinal ganglion cells resistant to advanced glaucoma: a postmortem study of human retinas with the carbocyanine dye DiI. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:5196–5205. DOI: 10.1167/iovs.03-0614
39. 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
40. 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
41. 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.
42. 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
43. 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;124:217–225. DOI: 10.1001/archoph.124.2.217
44. 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
45. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel 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
46. 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
47. Wilsey L.J., Fortune B. Electroretinography in glaucoma diagnosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2016;27(2):118–124. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000241
48. North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51:1216–1222. DOI: 10.1167/iovs.09-3409
49. Bach M., Unsoeld A.S., Philippin H., Staubach F., Maier P., Walter H.S., Bomer T.G., Funk J. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:4881–4887. DOI: 10.1167/iovs.05-0875
50. Bach M., Ramharter-Sereinig A. Pattern electroretinogram to detect glaucoma: comparing the PERGLA and the PERG Ratio protocols. *Doc. Ophthalmol.* 2013;127:227–238. DOI: 10.1007/s10633-013-9412-z
51. Bach M., Poloshek C.M. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res.* 2013;353(2):287–296. DOI: 10.1007/s00441-013-1598-6
52. Bode S.F., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:4300–4306. DOI: 10.1167/iovs.10-6381
53. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:8571–8584.
54. 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;54:1106–1117. DOI: 10.1167/iovs.12-10791
55. Mavilio A., Scrimieri F., Errico D. Can variability of pattern ERG signal help to detect retinal ganglion cells dysfunction in glaucomatous eyes? *BioMed Research International.* 2015;2015:article ID 571314, 11 pages. DOI: 10.1155/2015/571314
56. Slotnick S.D., Klein S.A., Carney T., Sutter E., Dastmalchi S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110:1793–1800.
57. Di Russo F., Martinez A., Sereno M.I., Pitzalis S., Hillyard S.A. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum. Brain Mapp.* 2002;15:95–111.
58. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40:1124–1136.
59. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:514–522.
60. Rangaswamy V.N., Shirato S., Kaneko M., Digby B.I., Robson J.G., Frishman L.J. Effects of spectral characteristics of Ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(10):4818–4828. DOI: 10.1167/iovs.07-0218
61. Sustar M., Cvenkel B., Breclj J. The effect of broadband and monochromatic stimuli on the photopic negative response of the electroretinogram in normal subjects and in open-angle glaucoma patients. *Doc. Ophthalmol.* 2009;118:167–177. DOI: 10.1007/s10633-008-9150-9
62. Colotto A., Falsini B., Salgarello T., Iarossi G., Galan M.E., Scullica L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:2205–2211.
63. Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorotheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3827–3837. DOI: 10.1167/iovs.04-0458
64. Machida S., Raz-Prag D., Fariss R.N., Sieving P.A., Bush R.A. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49:442–452. DOI: 10.1167/iovs.07-0291
65. Machida S., Tamada K., Oikawa T., Gotoh Y., Nishimura T., Kaneko M., Kurosaka D. Comparison of photopic negative response of full-field and focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. *J. Ophthalmology.* 2011;2011:article ID 564131, 11 pages. DOI: 10.1155/2011/564131
66. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2015 Apr;40(4):439–449. DOI: 10.3109/02713683.2014.922196
67. Kaneko M., Machida S., Hoshi Y., Kurosaka D. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2014;40:77–86. DOI: 10.3109/02713683.2014.915575
68. Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloshek C.M. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:1182–1191. DOI: 10.1167/iovs.12-11201
69. Cvenkel B., Sustar M., Perovšek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc. Ophthalmol.* 2017;135(1):17–28. DOI: 10.1007/s10633-017-9595-9
70. Fortune B., Bui B.V., Cull G., Wang L., Cioffi G.A. Inter-ocular and inter-session reliability of the electroretinogram photopic negative response (PhNR) in non-human primates. *Exp. Eye Res.* 2004;78:83–93. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.013
71. Tang J., Edwards T., Crowston J.G., Sarossy M. The test-retest reliability of the photopic negative response (PhNR). *Trans. Vis. Sci. Tech.* 2014;3(6):1. eCollection 2014. DOI: 10.1167/tvst.3.6.1

72. Wu Z., Hadoux X., Hui F., Sarossy M.G., Crowston J.G. Photopic Negative Response Obtained Using a Handheld Electroretinogram Device: Determining the Optimal Measure and Repeatability. *Trans Vis. Sci. Technol.* 2016;5(4):8. eCollection 2016. DOI: 10.1167/tvst.5.4.8
73. Chong R.S., Martin K.R. Glial cell interactions and glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015;26(2):73-77. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000125
74. Kimmelberg H.K. Functions of mature mammalian astrocytes: a current view. *Neuroscientist.* 2010;16:79-106. DOI: 10.1177/1073858409342593
75. Morgan J.E. Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3B):437-444. DOI: 10.1038/eye.2000.128
76. Wang M., Ma W., Zhao L., Fariss R.N., Wong W.T. Adaptive Muller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation.* 2011;8:173. DOI: 10.1186/1742-2094-8-173
77. Lebrun-Julien F., Duplan L., Pernet V., Osswald I., Sapieha P., Bourgeois P., Dickson K., Bowie D., Barker P.A., Di Polo A. Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J. Neurosci.* 2009;29:5536-5545. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0831-09.2009
78. Wang M., Wang X., Zhao L., Ma W., Rodriguez I.R., Fariss R.N., Wong W.T. Macrogliamicroglia interactions via TSP0 signaling regulates microglial activation in the mouse retina. *J. Neurosci.* 2014;34:3793-3806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3153-13.2014
79. Kugler P., Beyer A. Expression of glutamate transporters in human and rat retina and rat optic nerve. *Histochem. Cell Biol.* 2003;120:199-212. DOI: 10.1007/s00418-003-0555-y
80. Pease M.E., Zack D.J., Berlinicke C., Bloom K., Cone F., Wang Y., Klein R.L., Hauswirth W.W., Quigley H.A. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:2194-2200. DOI: 10.1167/iovos.08-3013
81. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T., Wurm A., Hollborn M., Wiedemann P., Osborn N.B., Reichenbach A. Cellular signaling and factors involved in Muller cell gliosis: neuroprotective and developmental effects. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009;28:423-451. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001
82. Gao F., Ji M., Wu J.H., Wang Z.F. Roles of retinal Müller cells in health and glaucoma [Article in Chinese]. *Sheng Li Xue Bao.* 2013;65(6):654-663. DOI: 10.1007/s00441-013-1666-y
83. Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. *Российский физиологический журнал им. Сеченова.* 2004;90(8):435-436. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Muller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Russian Journal of Physiology = Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Sechenova.* 2004;90(8):435-436 (In Russ.)].
84. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лю Хун. Функциональная диагностика ретиальной ишемии: 1 — реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2004;120(5):21-24. [Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Liu Hong. Functional diagnostics of retinal ischemia: 1 — Muller cell reaction in the early stages of diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2004;120(5):21-24 (In Russ.)].
85. Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональная организация клеток Мюллера: роль в развитии и патологии сетчатки. В кн: *Клиническая физиология зрения. Очерки.* Под ред. Шамшиновой А.М. М.: Научно-медицинская фирма МБН, 2006:128-191. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional organization of Müller cells: role in the development and pathology of the retina. In book: *Clinical physiology of vision. Essays,* ed. Shamshinova A.M. Moscow: Scientific and Medical Firm MBN, 2006:128-191 (In Russ.)].
86. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Сарыгина О.И., Гринченко М.И., Зайцева С.И. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при ретинальной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал.* 2009;1(2):18-23. [Zueva M.V.,
- Neroev V.V., Tsapenko I.V., Sarygina O.I., Grinchenko M.I., Zaitseva S.I. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2009;1(2):18-23 (In Russ.)].
87. Li H., Tran V.V., Hu Y., Saltzman W.M., Barnstable C.J., Tombran-Tink J. A PEDF N-terminal peptide protects the retina from ischemic injury when delivered in PLGA nanospheres. *Exp. Eye Res.* 2006;83:824-833. DOI: 10.1016/j.exer.2006.04.014
88. Gwon J.S., Kim I.B., Lee M.Y., Oh S.J., Chun M.H. Expression of clusterin in Müller cells of the rat retina after pressure-induced ischemia. *Glia.* 2004;47:35-45. DOI: 10.1002/glia.20021
89. Pannicke T., Iandiev I., Uckermann O., Biedermann B., Kutzera F., Wiedemann P., Wolburg H., Reichenbach A., Bringmann A. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the posts ischemic retina. *Mol. Cell. Neurosci.* 2004;26:493-502. DOI: 10.1016/j.mcn.2004.04.005
90. Hirrlinger P.G., Ulbricht E., Iandiev I., Reichenbach A., Pannicke T. Alterations in protein expression and membrane properties during Müller cell gliosis in a murine model of transient retinal ischemia. *Neurosci. Lett.* 2010;472:73-78. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.062
91. Wurm A., Iandiev I., Uhlmann S., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A., Pannicke T. Effects of ischemia-reperfusion on physiological properties of Müller glial cells in the porcine retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:3360-3367.
92. Da T., Verkman A.S. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:4477-4483. DOI: 10.1167/iovos.04-0940
93. Iandiev I., Pannicke T., Biedermann B., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A. Ischemia-reperfusion alters the immunolocalization of glial aquaporins in rat retina. *Neurosci. Lett.* 2006;408:108-112. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.084
94. Нероев В.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А. Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;2(2):4-8 [Neroev V.V., Zueva M.V., Katargina L.A. Breakthrough Technologies in Ophthalmology: Fundamental Sciences Helping to Solve the Problems of Retinal and Optic Nerve Pathologies. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2013;2(2):4-8 (In Russ.)].
95. Lee J.H., Shin J.M., Shin Y.J., Chun M.H., Oh S.J. Immunohistochemical changes of calbindin, calretinin and SMI32 in ischemic retinas induced by increase of intraocular pressure and by middle cerebral artery occlusion. *Anat. Cell Biol.* 2011;44:25-34. DOI: 10.5115/acb.2011.44.1.25
96. Chan H.H.-L., Ng Y.-f., Chu P. H.-W. Applications of the multifocal electroretinogram in the detection of glaucoma. *Clin. Exp. Optom.* 2011;94(3):247-258. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00571.x
97. Hood D., Frishman L.J., Saszik S., Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:1673-1685.
98. Hood D.C., Greenstein V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: Applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog. Ret. Eye Res.* 2003;22:201-251.
99. Hood D.C., Zhang X., Greenstein V.C., Kangovi S., Odel J.G., Liebmann J.M., Ritch R. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:1580-1587.
100. Harrison W.W., Viswanathan S., Malinovsky V.E. Multifocal pattern electroretinogram: cellular origins and clinical implications. *Optom. Vis. Sci.* 2006;83:473-485. DOI: 10.1097/01.opx.0000218319.61580.a5
101. Wisley L., Gowrisankaran S., Cull G., Hardin C., Burgoyne C.F., Fortune B. Comparing three different modes of electroretinography in experimental glaucoma: diagnostic performance and correlation to structure. *Doc. Ophthalmol.* 2017;134(2):111-128. DOI: 10.1007/s10633-017-9578-x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Нероев Владимир Владимирович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зуева Марина Владимировна профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Журавлева Анастасия Николаевна кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Neroev Vladimir V. MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute, Head of the Department of pathology of the retina and optic nerve Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Zueva Marina V. Professor, Dr. of Biological Sciences, Head of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Zhuravleva Anastasia N. PhD, Researcher of the Department of glaucoma Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Tsapenko Irina Vladimirovna Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation