



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>

Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки.

Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки

М.В. Зуева✉, Н.В. Нероева, Л.А. Катаргина, А.Н. Журавлева, В.И. Котелин, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Структурная пластичность сетчатки проявляется при ее повреждении различной природы, ответ на которое во многих случаях идентичен на клеточном и молекулярном уровне, включает сходный набор клеточных сигналов и ассоциируется с изменением структуры сетчатки и ремоделированием схемы нейронных соединений. В обзоре обсуждаются общие признаки и специфические особенности адаптивной и неадаптивной ретинальной пластичности, характеризующие такие заболевания, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных. С учетом общности признаков нейродегенерации и ретинальной пластичности при заболеваниях головного мозга и сетчатки для сохранения связности структуры и функции сетчатки во многих случаях могут применяться сходные терапевтические стратегии, которые останавливают или замедляют клиническую эволюцию заболевания либо путем подавления первичных событий, либо путем усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в нервной ткани. Во 2-й части обзора будут представлены методы модифицирующей терапии дегенеративных заболеваний сетчатки, основанные на нейропластичности.

Ключевые слова: адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки; нейродегенеративные заболевания; нейропротекция; нейрореабилитация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А., Журавлева А.Н., Котелин В.И., Цапенко И.В., Фадеев Д.В. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 160-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>

Modifying treatment of degenerative retinal diseases.

Part 1. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity

Marina V. Zueva✉, Natalia V. Neroeva, Ludmila A. Katargina, Anastasia N. Zhuravleva, Vladislav I. Kotelin, Irina V. Tsapenko, Denis V. Fadeev

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

Retinal structural plasticity is manifested in multiple damages of the retina. In many cases, the response to these damages is identical at both the cellular and molecular levels, involves similar sets of cellular signals, and is associated with a change in the structure of the retina and remodeling of the neural connections. The review discusses the common and specific features of adaptive and non-adaptive retinal plasticity, which characterize glaucoma, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and retinopathy of prematurity.

Given the common features of neurodegeneration and retinal plasticity in brain and retinal diseases, similar therapeutic strategies can be used in many cases to preserve the structure connectivity and retinal function, which stop or slow down the clinical evolution of the disease by either suppressing primary events or enhancing compensatory and regenerative mechanisms in the nervous tissue. Part 2 of the review will present neuroplasticity-based modifying therapy methods for retinal degenerative diseases.

Keywords: adaptive and non-adaptive retinal plasticity; neurodegenerative diseases; modifying treatment, neuroprotection; neurorehabilitation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: authors have no financial or property interest in any material or method presented.

For citation: Zueva M.V., Neroeva N.V., Katargina L.A., Zhuravleva A.N., Kotelin V.I., Tsapenko I.V., Fadeev D.V. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 1. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 160-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>

Нейродегенеративные аспекты связанных с возрастом заболеваний сетчатки. Заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома, пигментный ретинит (ПР) и диабетическая ретинопатия (ДР), признаны ведущими причинами нарушения зрения и слепоты во всем мире. Воспаление, окислительный стресс и активация апоптотических путей являются общими признаками этих заболеваний. Реакция глиальных клеток (астроцитов, клеток Мюллера и микроглии) на повреждение имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной целостности сетчатки или, наоборот, прогрессирования дегенерации. Несмотря на определенные успехи в разработке новых методов терапии [1, 2], лечение в основном носит симптоматический характер. Отсутствие эффективной лекарственной терапии этих заболеваний требует расширения представлений об их патогенезе и выявления новых мишеней и стратегий терапии [3].

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) — прогрессирующая дегенерация зрительного нерва специфически характеризует глаукомный процесс, представляющий собой нейродегенеративное заболевание сетчатки и имеющий общие признаки с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга [4–8]. Интересно, что другое возрастное заболевание — ВМД — также ассоциируется с более высоким риском снижения когнитивных функций и деменции по сравнению с физиологическим старением [9, 10]. Нейродегенеративные аспекты хорошо документированы при ДР, для которой показано раннее начало нейродегенерации [11, 12].

Массивная дегенерация фоторецепторов при ПР приводит к прогрессирующему сужению поля зрения и утрате зрительных функций [13]. При ПР развивается аберрантная спонтанная активность ганглиозных клеток сетчатки [14–16]. Кроме того, патологический ритм спонтанной нейрональной активности обнаружен в головном мозге животных с моделью ПР [17]. Обнаружено также уменьшение объема серого вещества в затылочной коре при этом наследственном заболевании сетчатки [18, 19].

Нейропластичность сетчатки и модифицирующее лечение. При нейродегенеративных заболеваниях для защиты и восстановления структуры и функции нервной ткани широко используют различные методы нейропротекции и нейрореабилитации (в литературе называемые также нейровосстановлением). Разрабатываются технологии и методы терапии, основанные на присущем мозгу и сетчатке, как части ЦНС, свойству пластичности — способности меняться при изменении входных сигналов от внутренней или внешней среды [20–23]. Стимулирование восстановительных способностей нервной ткани будет способствовать восстановлению поврежденных нейронных сетей или построению новых путей для компенсации функционального дефицита.

К технологиям терапии, основанным на пластичности сетчатки, относятся методы так называемого модифицирующего лечения.

Модифицирующим называют лечение, которое замедляет клиническую эволюцию нейродегенеративного заболевания, достигается этот результат либо путем подавления первичных событий (нейропротекция), либо путем усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в нервной ткани (нейровосстановление) [24]. Нейропротекция и нейрореабилитация составляют различные аспекты модифицирующего лечение. Методы нейропротекции и нейровосстановления используют общие молекулярные медиаторы, такие как нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры, каскады внутриклеточной сигнализации. Разница подходов состоит в том, что на ранних (доклинических) стадиях нейродегенеративных заболеваний в ЦНС развиваются позитивные изменения, характеризующие адаптивную пластичность, которые направлены на защиту и сохранение структуры и функции нервной ткани. Поэтому активирующая адаптивную пластичность нейропротекторная терапия, примененная на доклинической стадии, может эффективно противостоять первичным событиям в нейродегенерации, останавливая или замедляя прогрессирование болезни. На более продвинутых стадиях, с гибелью нейронов и нарушением их структурной и функциональной связности, пластические изменения носят характер неадаптивной пластичности. Неадаптивная пластичность не способна восстановить нарушенные связи и функции нервной ткани, и важнейшей задачей терапевтического воздействия становится усиление компенсаторных и регенеративных механизмов.

Признаки пластичности сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях. Синаптические соединения в сетчатке позвоночных очень пластичны и динамически регулируются освещением окружающей среды и циркадными ритмами с помощью активируемых светом нейромодуляторов [25]. Сети электрически связанных нейронов образуют пластичные реконфигурируемые цепи, которые играют ключевую роль в передаче и обработке зрительной информации. С другой стороны, щелевые контакты играют роль в прогрессирующей гибели клеток и аберрантной активности, наблюдаемой при различных патологических состояниях. Таким образом, щелевые соединения образуют потенциальные мишени для новых методов нейропротекторного лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки, например глаукомы и ишемической ретинопатии [25].

Структурная пластичность сетчатки проявляется при развитии различных заболеваний [26]. Современные методы нейровизуализации ламинарной структуры сетчатки позволяют идентифицировать и анализировать тонкие морфологические изменения и аномальные соединения нейронов.

На уровне внутренней пограничной мембраны такие заболевания, как глаукома, приводят к повреждению дендритов и аксонов ганглиозных клеток (ГК) сетчатки, которые теряют синаптические связи и становятся апоптотическими. На уровне наружной пограничной мембраны при ВМД тесное взаимодействие фоторецепторов с пигментным эпителием сетчатки (РПЭ) нарушается из-за друз, приводя к отслойке и гибели клеток РПЭ. Фоторецепторы укорачивают наружные сегменты и дегенерируют.

Пигментный ретинит. Сегодня детально описаны проявления пластичности сетчатки при ПР. Палочковые биполярные клетки (БК) после деафферентации создают новые синапсы с фоторецепторами, однако при таком тяжелом наследственном заболевании, каким является ПР, после дегенерации фоторецепторов БК и другие нейроны сетчатки проявляют неадаптивный пластический ответ, приводящий к изменению схемы синаптических контактов в сетчатке с формированием aberrантных соединений [27]. Негативное (неадаптивное) ремоделирование усложняет создание биполярами функциональных синапсов с фоторецепторами и может быть одним из ограничений клинической эффективности стратегий протезирования сетчатки. Исследования на мышинных моделях фоторецепторных дегенераций показали, что синаптическая дисфункция часто предшествует дегенерации фоторецепторов и аномальный синаптический вход от фоторецепторов к БК вызывает гиперактивность нейронных контуров во внутренней сетчатке. Даун-регуляция и неправильная локализация пре- и постсинаптических участков в наружном плексиформном слое (НПС) предшествуют дегенерации фоторецепторов у *rd1* [28], *rd10* [29] и *Crx*^{-/-} мышей [30, 31]. В дендритах БК мышей *rd1* и *rd10* до начала развития фоторецепторной дегенерации обнаруживается дефицит сигнализации глутаматных рецепторов [29]. Интересно, что локализация mGluR6-рецепторов на ОН колбочковых БК нарушается также при выращивании животных в темноте [32]. Напротив, возрастание экспрессии 2 субъединиц глутаматного рецептора обнаружено при вызванной светом дегенерации сетчатки взрослых мышей, уровни которых возвращались к норме через 30 сут после светового повреждения [33]. Таким образом, синаптическая пластичность является ранним событием при разных дегенерациях сетчатки и аномальные паттерны активности нейронов сетчатки могут определять дисфункцию контактов в НПС.

В нормальной сетчатке дендриты палочковых биполяров не образуют синаптические соединения с колбочками. Однако они формируют синапсы с колбочками в сетчатках *rd1* и *Crx*^{-/-} мышей [34, 35]. С другой стороны, колбочковые БК формируют эктопические синапсы с палочками у нокаутных мышей *Cnga3*^{-/-}, колбочки которых не способны отвечать на свет [36]. Эктопические синапсы в норме не формируются между БК и фоторецепторами, но они наблюдаются в дегенерирующих сетчатках, когда и палочки, и колбочки нефункциональны, то есть создание неправильных эктопических синапсов отражает попытку БК восстановить утраченный вход от фоторецепторов [36]. Потеря входов от фоторецепторов продуцирует aberrантную ритмическую гиперактивность во внутренней сетчатке, увеличивая освобождение глутамата из БК [14, 37]. У мышей с дегенерацией сетчатки *Crx*^{-/-} возрастание активности ГК усиливает формирование возбуждающих синапсов на их дендритах [38]. В сетчатках мышей *rd1* также обнаружено возрастание уровней глутаматного рецептора 1, ГАМК-рецептора $\alpha 1$ и субъединиц глицинового рецептора $\alpha 1/\alpha 2$ [39]. Напротив, образование возбуждающих синапсов снижается в сетчатках трансгенных мышей, у которых освобождение глутамата из ОН-БК ингибируется экспрессией тетанотоксина [40].

Таким образом, начальные этапы дегенерации сетчатки включают аномальную синаптическую передачу между фоторецепторами и БК. Эти ранние изменения в наружном плексиформном слое влияют не только на развитие дендритных ветвлений горизонтальных клеток и биполяров, но также приводят к ритмической гиперактивности внутренней сетчатки. Изменения активности внутренней сетчатки в свою очередь влияют на формирование синапсов между БК и ГК в критические периоды развития.

Возрастная макулярная дегенерация. События, характеризующие ремоделирование сетчатки, такие как прорастание нейрональных отростков и модификация синаптических соединений, являются важными элементами и ранними событиями нейрональной дегенерации разной этиологии и могут играть важную роль в восстановлении нервной ткани взрослого человека после повреждения. Подобные пластические процессы, в частности, описаны при развитии сухой формы ВМД. R. Sullivan и соавт. [41] сравнивали структуру сетчатки здоровых лиц и пациентов с сухой ВМД в различных зонах: центральной, средней периферической и дальней периферической. Обнаружено, что, в отличие от сетчатки здорового человека того же возраста, при ВМД большое количество синапсов фоторецепторов во всех ретинальных зонах вытягивается из наружного плексиформного в наружный ядерный слой. Это стимулирует рост дендритов постсинаптических БК также по всей сетчатке и последующее преобразование схемы (ремоделирование) синаптических контактов между фоторецепторами и БК. Таким образом, при ВМД анатомические изменения сетчатки, характеризующие ее структурную пластичность, развиваются при всех эксцентриситетах, а не только в макулярной области.

С другой стороны, отмечено, что при разрушении фоторецепторов фотокоагуляцией палочки и колбочки в сетчатке кролика в течение нескольких недель перемещаются в зону абляции, уменьшая слепое пятно при скотопической и фотопической яркости [42]. В процессе восстановления сетчатки после ее повреждения ответы на деафферентацию палочковых и колбочковых БК резко различаются. Если палочковые БК расширяют дендритное ветвление, образуя новые синапсы со здоровыми фоторецепторами вне очага поражения, тем самым способствуя восстановлению зрительной функции, то колбочковые БК не производят реструктуризацию дендритов. Очевидно, типы БК, представляющие различные зрительные пути, по-разному реагируют на потерю фоторецепторов перестройкой своего дендритного ветвления. Факт, что сохраненные нейроны взрослой сетчатки при сухой ВМД способны образовывать новые синапсы [41], может быть критично важным для обоснования новых методов восстановления поврежденной сетчатки, тем более что сегодня не существует одобренной терапии для лечения сухой формы ВМД и географической атрофии. Никакие методы не могут восстановить поврежденный РПЭ или фоторецепторы, а существующие и разрабатываемые подходы к лечению ВМД способны только предотвратить и замедлить прогрессирование атрофии. Окислительный стресс, отложения липофусцина, хроническое воспаление и недостаточность хориоидального кровотока играют важную роль в патогенезе сухой ВМД и представляют собой возможные цели для новых методов лечения [43]. Большое количество лекарственных препаратов проходит клинические испытания, однако лишь немногие из них получают разрешение на применение. Кроме того, необходимо долгосрочное наблюдение для проверки реальной безопасности и эффективности исследуемых препаратов.

Многочисленные свидетельства пластических изменений сетчатки при ВМД говорят в пользу применения

методов нейропротекции для усиления проявлений адаптивной пластичности и улучшения контактов выживших нейронов в наружной сетчатке больных нейродегенеративными заболеваниями, что должно улучшить результаты и существующих, и новых, разрабатываемых методов терапии.

Диабетическая ретинопатия. В настоящее время хорошо документировано, что прогрессирование диабета характеризуется не только классической микрососудистой ДР, но также нейрональной дисфункцией, дегенерацией и реактивным глиозом (глиальной активацией) (цит. по [44]). Апоптоз ГК сетчатки и реактивный глиоз являются наиболее важными гистологическими признаками нейродегенерации сетчатки. Глиальная активация — общий ответ ретинальной глии на повреждение, который характеризуется аберрантной экспрессией глиального фибриллярного кислого белка (GFAP). В нормальной сетчатке этот белок стресса экспрессируется в основном астроцитами и лишь минимально — клетками Мюллера. Однако при диабете клетки Мюллера приобретают существенную GFAP-иммунореактивность, а астроциты, напротив, снижают экспрессию GFAP [45, 46]. Поскольку соседствующие с кровеносными сосудами клетки Мюллера продуцируют факторы, способные модулировать кровоток, проницаемость сосудов и выживание клеток в сетчатке, их повреждение играет существенную роль в патогенезе ранних нарушений микроциркуляции [47]. Кроме того, реактивный глиоз может способствовать гибели нейронов несколькими механизмами, включая глутаматную эксайтотоксичность [48].

Недавние исследования позволили оценить самые ранние пластические события в развитии ДР, приводящие к нейрональной дисфункции еще до выявления микрососудистых изменений и независимо от них. А. Castilho и соавт. [49], используя патч-кламп-запись электрической активности нейронов и двухфотонную Ca^{2+} -визуализацию в срезах сетчатки крысы, исследовали вызванные диабетом изменения в нейронных контурах, составленных палочковыми биполярами и диадой их постсинаптических мишеней — амакриновых клеток АП и А17, играющих ключевую роль в обработке скотопических сигналов. Амакрины АП направляют сигналы на колбочковые ON- и OFF-БК, а амакрины А17 ингибируют палочковые БК ГАМКергической обратной связью.

В работе [49] показано, что диабет изменяет проводимость синаптических рецепторов палочковых БК на клетках А17, но не АП. Отмечена сниженная проницаемость по Ca^{2+} и узловые расширения на дендритах амакриновых клеток А17 в сетчатках диабетических животных. Поскольку Ca^{2+} -проницаемые рецепторы в А17 опосредуют освобождение синапсами ГАМК, понижение их проницаемости по Ca^{2+} при диабете приводит к уменьшенному высвобождению ГАМК с последующим повышенным высвобождением глутамата из палочковых биполяров.

Это изменение динамики нейронов и схемы нейронных соединений (дисфункция синаптической диады «БК — амакрины») может объяснить снижение динамического диапазона и чувствительности скотопического зрения, наблюдаемое при диабете [49], а также, по нашему мнению, может рассматриваться как проявление адаптивной пластичности сетчатки.

Глаукома. В обзоре [50] обсуждаются существующие представления о пластичности ГК сетчатки. Хорошо документировано специфическое влияние нейротрансмиттеров сетчатки на вертикальный рост и развитие дендритов ГК. Установлено, что входящие сигналы от интернейронов сетчатки необходимы для нормального созревания дендритной

стратификации сетчатки и функций ГК. Существует механистическая связь между зрительной активностью и пластичностью дендритов ГК. Сегодня фокус исследований направлен на выяснение роли активности сетчатки в развитии и поддержании структуры и связности ГК, в том числе в зрелой сетчатке. Защита и восстановление ГК сетчатки и их аксонов являются важным аспектом стабилизации зрительных функций у больных глаукомой [5, 51, 52]. С другой стороны, первичная глаукома имеет признаки нейродегенеративных изменений с нарушением нейронных сетей не только в сетчатке, но и мозге [4, 53]. Поэтому различные стратегии, предотвращающие или замедляющие дегенерацию ГК, могут быть критично важны для сохранения зрительных функций при глаукоме [54]. Самые ранние события в доклинической стадии ГОН включают обрыв дендритов ГК и потерю синапсов во внутренней сетчатке, а также исчезновение аксонных терминалей в латеральном коллатеральном теле (ЛКТ) [53–56].

Функциональная активность ГК (по паттерн-электро-ретинограмме) при начальной глаукоме изменяется намного раньше измеримых изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки. Этот «критический период дисфункции», предшествующий гибели аксонов, называют еще пластической стадией, в течение которой изменения зрительных функций могут быть обращены вспять [57]. Сегодня продемонстрированы изменения сложности дендритного ветвления ГК во внутреннем плексиформном слое сетчатки [56, 58] и нейронов в ЛКТ [59]. Документировано исчезновение синапсов [60] и образование новых синапсов в доклинической стадии ГОН [61], которые в глазах с ранней глаукомой являются признаками адаптивной пластичности и могут являться мишенью нейропротекторной терапии. С другой стороны, при поражении фоторецепторов и вследствие этого деафферентации нижележащих нейронов ГК сетчатки частично влияют на развитие геникуло-кортикальных нейронов и в отсутствие ретинального входа. В релейных клетках ЛКТ наблюдается сначала избыточный рост и ветвление дендритов, но затем некоторые ветви удаляются и размер дендритного поля (и сложность ветвления) уменьшается [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, такие как ВМД, глаукома, ДР и ПР, имеющие различную этиологию и патогенез, имеют сходные клеточные ответы на повреждение сетчатки и идентичные признаки пластичности на клеточном и молекулярном уровне, которые сопровождаются изменением структуры сетчатки с ремоделированием схемы межнейронных соединений. Более глубокое понимание общих признаков и отличительных особенностей нейродегенеративных заболеваний сетчатки, в том числе анатомических и функциональных изменений, необходимо для разработки соответствующих методов лечения этих патологий. Подходы, основанные на пластичности сетчатки, включая кондиционирующие стимулы и некоторые методы максимизации нейропластичности, будут представлены во второй части критического анализа методов модифицирующей терапии.

Литература/References

1. Zhang X, Li S, Tang Y, Guo Y, Gao S. Intractable ocular diseases and treatment progress. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21 (6): 236. doi: 10.1208/s12249-020-01774-1
2. Cheng KJ, Hsieh CM, Nepali K, Liou JP. Ocular Disease Therapeutics. Design and Delivery of Drugs for Diseases of the Eye. *J Med Chem*. 2020; 63 (19): 10533–93. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01033
3. Choudhary M, Malek G. Rethinking nuclear receptors as potential therapeutic targets for retinal diseases. *J Biomol Screen*. 2016; 21 (10): 1007–18. doi: 10.1177/1087057116659856

4. Gupta N, Yücel Y. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18 (2): 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
5. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, et al. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63 (3): 296–306. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.010
6. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2018; 12: 363. doi: 10.3389/fnins.2018.00363
7. Chan JW, Chan NC, Sadun AA. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021; 13: 21–8. doi: 10.2147/EB.S293765
8. You M, Rong R, Zeng Z, Xia X, Ji D. Transneuronal degeneration in the brain during glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 643685. doi: 10.3389/fnagi.2021.643685
9. Whitson HE, Ansah D, Whitaker D, et al. Prevalence and Patterns of Comorbid Cognitive Impairment in Low Vision Rehabilitation for Macular Disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50 (2): 209–12. doi: 10.1016/j.archger.2009.03.010
10. Zhuang J, Madden DJ, Cunha P, et al. Cerebral white matter connectivity, cognition, and age-related macular degeneration. *NeuroImage: Clinical*. 2021; 30: 102594. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102594
11. Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, Channa R. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr. Diabetes Rep*. 2019; 19 (4): 17. doi: 10.1007/s11892-019-1134-5
12. Pillar S, Moisseiev E, Sokolovska J, Grzybowski A. Recent developments in diabetic retinal neurodegeneration: A literature review. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 5728674. doi: 10.1155/2020/5728674
13. Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes*. 2020; 11 (10): 1120. doi: 10.3390/genes1101120
14. Menzler J, Zeck G. Network oscillations in rod-degenerated mouse retinas. *J Neurosci*. 2011; 31 (6): 2280–91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4238-10.2011
15. Goo YS, Ahn KN, Song YJ, et al. Spontaneous Oscillatory Rhythm in Retinal Activities of Two Retinal Degeneration (rd1 and rd10) Mice. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2011; 15 (6): 415–22. doi: 10.4196/kjpp.2011.15.6.415
16. Margolis DJ, Detwiler PB. Cellular Origin of Spontaneous Ganglion Cell Spike Activity in Animal Models of Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2011; 2011: 507037. doi: 10.1155/2011/507037
17. Drager UC, Hubel DH. Studies of visual function and its decay in mice with hereditary retinal degeneration. *J Comp Neurol*. 1978; 180 (1): 85–114. doi: 10.1002/cne.901800107
18. Rita Machado A, Carvalho Pereira A, Ferreira F, et al. Structure-function correlations in retinitis pigmentosa patients with partially preserved vision: a voxel-based morphometry study. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 11411. doi: 10.1038/s41598-017-11317-7
19. Bhattacharyya A. The detrimental effects of progression of retinal degeneration in the visual cortex. *Front. Cell. Neurosci*. 2022; 16: 904175. doi: 10.3389/fncel.2022.904175
20. Serruya MD, Kahana MJ. Techniques and devices to restore cognition. *Behav Brain Res*. 2008; 192 (2): 149–65. doi: 10.1016/j.bbr.2008.04.007
21. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, et al. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ*. 2010; 17 (7): 1092–103. doi: 10.1038/cdd.2009.193
22. Rosa AM, Silva MF, Ferreira S, Murta J, Castelo-Branco M. MPlasticity in the human visual cortex: an ophthalmology-based perspective. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 568354. doi: 10.1155/2013/568354
23. Alwis DS, Rajan R. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Front Syst Neurosci*. 2014; 8: 156. doi: 10.3389/fnsys.2014.00156
24. Francardo V, Schmitz Y, Sulzer D, Cenci MA. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2017; 298 (Pt B): 137–47. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.10.001
25. O'Brien J, Bloomfield SA. Plasticity of retinal gap junctions: Roles in synaptic physiology and disease. *Ann Rev Vis Sci*. 2018; 4: 79–100. doi: 10.1146/annurev-vision-091517-034133
26. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 43: 17–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
27. Jones BW, Kondo M, Terasaki H, et al. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56 (4): 289–306. doi: 10.1007/s10384-012-0147-2
28. Strettoi E, Porciatti V, Falsini B, Pignatelli V, Rossi C. Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/rd mouse. *J. Neurosci*. 2002; 22 (1): 5492–504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05492.2002
29. Puthussery T, Taylor WR. Functional changes in inner retinal neurons in animal models of photoreceptor degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 664: 525–32. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_60
30. Pignatelli V, Cepko CL, Strettoi E. Inner retinal abnormalities in a mouse model of Leber's congenital amaurosis. *J Comp Neurol*. 2004; 469 (3): 351–9. doi: 10.1002/cne.11019
31. Soto F, Watkins KL, Johnson RE, Schottler F, Kerschensteiner D. NGL-2 regulates pathway-specific neurite growth and lamination, synapse formation, and signal transmission in the retina. *J Neurosci*. 2013; 33 (29): 11949–59. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1521-13.2013
32. Dunn FA, Della Santina L, Parker ED, Wong RO. Sensory experience shapes the development of the visual system's first synapse. *Neuron*. 2013; 80 (5): 1159–66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.024
33. Lin Y, Jones B, Liu A, et al. Rapid glutamate receptor 2 trafficking during retinal degeneration. *Mol. Neurodegener*. 2012; 7: 7. doi: 10.1186/1750-1326-7-7
34. Peng YW, Hao Y, Petters RM, Wong F. Ectopic synaptogenesis in the mammalian retina caused by rod photoreceptor-specific mutations. *Nat. Neurosci*. 2000; 3 (11): 1121–7. doi: 10.1038/80639
35. Haq W, Arango-Gonzalez B, Zrenner E, Euler T, Schubert T. Synaptic remodeling generates synchronous oscillations in the degenerated outer mouse retina. *Front Neural Circuits*. 2014; 8: 108. doi: https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00108
36. Haverkamp S, Michalakakis S, Claes E, et al. Synaptic plasticity in CNGA3 (-/-) mice: cone bipolar cells react on the missing cone input and form ectopic synapses with rods. *J Neurosci*. 2006; 26 (19): 5248–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4483-05.2006
37. Trenholm S, Awatramani GB. Origins of spontaneous activity in the degenerating retina. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 277. doi: 10.3389/fncel.2015.00277
38. Soto F, Ma X, Cecil JL, et al. Spontaneous activity promotes synapse formation in a cell-type-dependent manner in the developing retina. *J Neurosci*. 2012; 32 (16): 5426–39. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0194-12.2012
39. Srivastava P, Sinha-Mahapatra SK, Ghosh A, Srivastava I, Dhirga NK. Differential alterations in the expression of neurotransmitter receptors in inner retina following loss of photoreceptors in rd1 mouse. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123896. doi: 10.1371/journal.pone.0123896
40. Kerschensteiner D, Morgan JL, Parker ED, Lewis RM, Wong RO. Neurotransmission selectively regulates synapse formation in parallel circuits in vivo. *Nature*. 2009; 460 (7258): 1016–20. doi: 10.1038/nature08236
41. Sullivan RK, Woldemussie E, Pow DV. Dendritic and synaptic plasticity of neurons in the human age-related macular degeneration retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007; 48 (6): 2782–91. doi: 10.1167/iovs.06-1283
42. Beier C, Hovhannisyan A, Weiser S, et al. Deafferented Adult Rod Bipolar Cells Create New Synapses with Photoreceptors to Restore Vision. *J Neurosci*. 2017; 37 (17): 4635–44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2570-16.2017
43. Bandello F, Sacconi R, Querques L, et al. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: a review. *F1000Res*. 2017; 6: 245. doi: 10.12688/f1000research.10664.1
44. Sundstrom JM, Hernández C, Weber SR, et al. Proteomic analysis of early diabetic retinopathy reveals mediators of neurodegenerative brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (6): 2264–74. doi: 10.1167/iovs.17-23678
45. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998; 47 (3): 445–9. doi: 10.2337/diabetes.47.3.445
46. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct; 41 (11): 3561–8. PMID: 11006253.
47. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010; 468 (7321): 232–43. doi: 10.1038/nature09613
48. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25 (1): 23–33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
49. Castilho A, Ambrósio AF, Hartveit E, Veruki ML. Disruption of a neural microcircuit in the rod pathway of the mammalian retina by diabetes mellitus. *J Neurosci*. 2015; 35 (13): 5422–33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5285-14.2015
50. Coombs JL, Chalupa LM. Plasticity of retinal ganglion cells. In: M. Chalupa et al., eds. *Cerebral plasticity: New Perspectives*. The MIT Press. 2013. doi: 10.7551/mitpress/9780262015233.003.0003
51. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11 (2): 209–20. doi: 10.4103/2008-322X.183923
52. Foldvari M, Chen DW. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regen Res*. 2016; 11 (6): 875–7. doi: 10.4103/1673-5374.184448
53. Calkins DJ, Horner PJ. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (5): 2482–4. doi: 10.1167/iovs.12-9483i
54. Lebrun-Julien F, Di Polo A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. *Optom. Vis Sci*. 2008; 85 (6): 417–24. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841f7
55. Liu M, Duggan J, Salt TE, Cordeiro MF. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res*. 2011; 92 (4): 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
56. 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. The dynamics of the death of ganglion cells of the retina in glaucoma and its functional markers. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (1): 70–85 (In Russ.)].
57. Porciatti V, Ventura LM. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol*. 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600

58. Kalesnykas G, Oglesby EN, Zack DJ, et al. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (7): 3847–57. doi: 10.1167/iov.12-9712
59. Ly T, Gupta N, Weinreb RN, Kaufman PL, Yücel YH. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis Res.* 2011; 51 (2): 243–50. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.003
60. Santina Della L, Inman DM, Lupien CB, Horner PJ, Wong RO. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci.* 2013; 33 (44): 17444–57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
61. Park HY, Kim JH, Park CK. Alterations of the synapse of the inner retinal layers after chronic intraocular pressure elevation in glaucoma animal model. *Mol Brain.* 2014; 7: 53. doi: 10.1186/s13041-014-0053-2
62. El-Danaf RN, Huberman AD. Characteristic Patterns of Dendritic Remodeling in Early-Stage Glaucoma: Evidence from Genetically Identified Retinal Ganglion Cell Types. *J Neurosci.* 2015. 35 (6): 2329–43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция, анализ литературы, написание текста; Н.В. Нероева — анализ литературы, научное редактирование; Л.А. Катаргина — дизайн, концепция, научное редактирование; А.Н. Журавлева — анализ литературы; В.И. Котелин, Д.В. Фадеев — сбор и анализ литературы; И.В. Цапенко — научное редактирование.

Author's contribution: M.V. Zueva — concept, literature analysis, writing of the review; N.V. Neroeva — literature analysis, editing of the review; L.A. Katargina — design, concept, scientific editing; A.N. Zhuravleva — literature analysis; V.I. Kotelin, D.V. Fadeev — literature collection and analysis; I.V. Tsapenko — editing of the review.

Поступила: 08.11.2022. Переработана: 10.11.2022. Принята к печати: 14.11.2022
Originally received: 08.11.2022. Final revision: 10.11.2022. Accepted: 14.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-4857-0374

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

Денис Владимирович Фадеев — научный сотрудник научного экспериментального центра, ORCID 0000-0003-1858-2005

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0161-5010

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of eye pathology in children, ORCID 0000-0002-4857-0374

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., chief specialist of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0148-8517

Denis V. Fadeev — researcher, scientific experimental center, ORCID 0000-0003-1858-2005

Contact information: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru