



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии

В.И. Котелин[✉], М.В. Зуева, И.В. Цапенко, С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева

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

Цель — определить изменения электрофизиологических показателей, отражающих специфические нарушения функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) на развитых стадиях глаукомной оптической нейропатии (ГОН). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 35 пациентов (55 глаз) в возрасте 51–76 лет ($63,1 \pm 7,7$ года) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), предварительно разделенных на две подгруппы: с ПОУГ развитой (24 пациента, 27 глаз) и далеко зашедшей стадиями (24 пациента, 28 глаз). Сравнимая по возрасту контрольная группа (51–72 года, $59,8 \pm 5,9$ года) включала 28 относительно здоровых лиц (32 глаза). Регистрировали транзистентную и стационарную паттерн-электроретинограмму (ПЭРГ) и фотопический негативный ответ (ФНО) по стандартам ISCEV. **Результаты.** Установлено снижение амплитуд волн N95 и P50 транзистентной ПЭРГ и стационарной ПЭРГ, степень которого обратно зависела от углового размера стимула, что резко отличало развитые стадии ПОУГ от начальной ГОН. Развитые стадии характеризуются снижением амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, и индекса ФНО/б. Угнетение этих показателей тем значительнее, чем больше сила вспышки. Установлено значительное по сравнению с возрастной нормой удлинение пиковой латентности N95 для паттернов всех угловых размеров и менее выраженное удлинение латентности волны P50, значимое только для мелких стимулов ($0,8^\circ$ и $0,3^\circ$). Латентности стационарной ПЭРГ и ФНО практически не отличались от значений возрастной нормы. **Заключение.** Выявленная редукция амплитуды волн N95 и P50 транзистентной и стационарной ПЭРГ, ФНО и индекса ФНО/б, а также удлинение пиковой латентности волн N95 и P50 транзистентной ПЭРГ могут являться маркерами функциональных изменений в сетчатке, связанными с неадаптивной пластичностью или отражающими комбинацию процессов адаптивной пластичности и дегенерации ГКС. Дальнейшие исследования в этой области позволяют дать более точную характеристику найденным закономерностям и применить полученные результаты в клинической практике.

Ключевые слова: развитые стадии первичной открытоугольной глаукомы; глаукомная оптическая нейропатия; паттерн-ЭРГ; фотопический негативный ответ; клинически значимые биомаркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Котелин В.И., Зуева М.В., Цапенко И.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 19–24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy

Vladislav I. Kotelin[✉], Marina V. Zueva, Irina V. Tsapenko, Sergey Yu. Petrov, Anastasia N. Zhuravleva

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

Purpose: to determine the changes in electrophysiological parameters reflecting specific dysfunctions of retinal ganglion cells (RGCs) at advanced stages of glaucomatous optic neuropathy (GON). **Material and methods.** The study involved 35 patients (55 eyes) aged 51–76 (63.1 ± 7.7 years) with primary open-angle glaucoma (POAG), divided into two subgroups depending on POAG stages: developed (24 patients, 27 eyes) and advanced stages (24 patients, 28 eyes). The age-matched control group (aged 51–72, 59.8 ± 5.9) included 28 relatively

healthy individuals (32 eyes). Transient and steady-state pattern ERG (PERG) and photopic negative response (PhNR) were recorded according to ISCEV standards. **Results.** A decrease in the amplitude of the transient PERG's N95 and P50-waves and steady-state PERG was found, the degree of which showed an inverse dependence on the angular size of the stimulus, which clearly distinguished the developed and advanced POAG stages from the initial GON. The developed stages are characterized by a decrease in the PhNR amplitude, calculated from the baseline, and the PhNR/b index, the reduction of which was the more significant the greater the intensity of the flash. A significant delay of the N95 peak for patterns of all angular sizes and a less pronounced lengthening of the latency of the P50 wave (significant only for small stimuli 0.8° and 0.3°) in comparison with the age norm were found. The latencies of the steady-state PERG and PhNR practically did not differ from the age norm values. **Conclusion.** The revealed reduction in the amplitudes of N95 and P50 waves of transient and steady-state PERG, PhNR, and the PhNR/b index, as well as an increase in the peak latency of N95 and P50 waves of transient PERG, may be markers of functional changes in the retina associated with non-adaptive plasticity or reflecting a combination of the processes of adaptive plasticity and degeneration of RGCs. Further research in this area will help give a more accurate characterization of the found regularities and apply the obtained results in clinical practice.

Keywords: advanced stages of primary open-angle glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; pattern-ERG; photopic negative response; clinically significant biomarkers

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Kotelin I.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 19-24 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

Глобальная распространенность глаукомы среди людей в возрасте 40–80 лет составляет 3,54 % [1]. Количество больных глаукомой с каждым годом увеличивается — по прогнозам, к 2040 г. оно достигнет 111,8 млн человек, что определяет актуальность повышения знаний о патогенезе глаукомы, ее раннего выявления и мониторинга прогрессирования.

В последние годы значительный интерес вызывает поиск чувствительных маркеров ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), включая доклиническую диагностику глаукомной оптической нейропатии (ГОН), для которой показана высокая эффективность электрофизиологических исследований (ЭФИ) и корреляция результатов морфофункциональных тестов [2, 3]. Оценка продвинутой стадии глаукомы на сегодняшний день выполняется с целью мониторинга прогрессирующего характера течения методами компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии (ОКТ), каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения. Так, оценка дефектов в поле зрения (ПЗ) с помощью статической автоматической периметрии (САП) и других периметрических тестов информативна при установленном диагнозе «глаукома» в 40–60 % случаев [4]. Оценка дефектов в поле зрения с помощью САП и других периметрических тестов более информативна при установленной глаукоме поздних стадий: от развитой до далеко зашедшей [4]. Напротив, ОКТ долгое время считалась более чувствительным методом для выявления прогрессирования заболевания на ранних стадиях, но малоэффективной в развитых стадиях ПОУГ [5–7]. Недавние исследования показали, что визуализация комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в макулярной области с помощью современных технологий ОКТ полезна для оценки прогрессирования ГОН и в продвинутых стадиях [7]. Таким образом, оба метода (ОКТ и САП) играют большую роль в клинической практике для мониторинга прогрессирования периметрической глаукомы.

С другой стороны, еще один аспект определяет важность изучения функционального состояния сетчатки в поздних стадиях глаукомы, кроме оценки ее прогрессирования. Для развития превентивной медицины большое значение может иметь объективная функциональная (и структурно-функциональная) визуализация тех специфических изменений сетчатки, которые лежат в основе персональной невосприимчивости пациента к лечению и могут определять

прогноз течения заболевания. Выявление таких функциональных биомаркеров может иметь практическое значение для определения в будущих исследованиях прогностических критериев по данным ЭФИ, ОКТ и САП.

Сегодня накоплены доказательства, что ПОУГ является нейродегенеративным заболеванием, при котором происходит изменение нейронных сетей не только в сетчатке, но и в мозге [8, 9]. В процессе развития ГОН наиболее ранними признаками являются потеря дендритов и синапсов в сетчатке и латеральном колленчатом теле (ЛКТ) [9–12]. Активность ГКС, оцениваемая по амплитудным и временным параметрам паттерн-ЭРГ, ухудшается намного раньше изменений в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) при прогрессировании ПОУГ. Это состояние называется критическим периодом дисфункции, или пластической стадией ГОН [2, 10, 13]. В этот период происходят изменения сложности дендритного ветвления ГКС во внутреннем плексиформном слое (ВПС) сетчатки [12, 14] и нейритов в ЛКТ [11]. Еще до изменений, видимых на периметрии, происходит как исчезновение синапсов и нейрональных отростков [15], так и образование новых синаптических контактов [16]. Показано, что в ЛКТ сначала происходит избыточное ветвление дендритов, а затем развивается упрощение дендритного дерева [17]. Все эти признаки относят к проявлениям так называемой адаптивной пластичности зрительной системы.

Важно отметить, что изменения сетчатки при возрастных заболеваниях различного генеза, таких как глаукома, связанная с возрастом макулярная дегенерация и диабетическая ретинопатия, имеют общие молекулярные механизмы [18] и вызывают сходные изменения структуры сетчатки — общие признаки ремоделирования ее нейронных сетей [19].

В ранних стадиях заболеваний сетчатки и центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза наблюдаются тонкие изменения клеточной структуры и нейронных сетей, которые отражают адаптивную нейропластичность и направлены на поддержание их сохранности [20]. В развитых стадиях нейродегенеративных заболеваний изменения носят характер неадаптивной пластичности, которая неэффективна для восстановления структурной и функциональной целостности нервной ткани [20]. Это говорит об актуальности изучения биомаркеров и механизмов адаптивной и неадаптивной пластичности при нейродегенеративной патологии сетчатки и мозга.

ЦЕЛЬ исследования — определение изменений электрофизиологических показателей, отражающих специфические нарушения функции ГКС на развитых стадиях ГОН, возможно связанные с неадаптивной пластичностью нервной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 35 пациентов (55 глаз) 51–76 лет (в среднем $63,1 \pm 7,7$ года), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, с ПОУГ II и III стадий, предварительно разделенных на две подгруппы. В I подгруппу вошли 24 пациента (27 глаз) 52–76 лет ($63,3 \pm 7,8$ года) с развитой стадией ПОУГ, II подгруппа включала 24 пациента (28 глаз) 51–76 лет ($62,5 \pm 7,5$ года) с далеко зашедшей стадией ПОУГ.

Поскольку статистический анализ, первоначально проведенный раздельно в двух подгруппах пациентов, не показал значимых различий между признаками, для дальнейшего анализа закономерностей все больные были объединены в единую группу пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

В качестве контрольной группы использованы данные электроретинографии (ЭРГ), полученные у 28 относительно здоровых лиц (32 глаза), сопоставимых по возрасту (51–72 года, средний возраст — $59,8 \pm 5,9$ года), без глаукомы и другой офтальмопатологии (возрастная норма). Критерием включения в группу сравнения со стороны органа зрения было также отсутствие травм и операций в анамнезе. Допустимая сопутствующая офтальмопатология — начальная катаракта, миопия слабой степени. Допустимая соматическая патология была представлена преимущественно синдромом артериальной гипертензии, хронической ишемической болезнью сердца и межпозвоночным остеохондрозом.

Каждому пациенту проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, пневмотонометрию с помощью прибора Nidek NT-530P, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию (Heidelberg Edge Perimeter) по алгоритму «Adaptive Staircase Thresholding Algorithm (ASTA) 30-2». Кроме того, проводили специализированные офтальмологические исследования: конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (Heidelberg Retina Tomograph — III) и ОКТ сетчатки (Heidelberg Spectralis OCT).

Регистрировали транзистентную (4 реВ/с) и стационарную (steady-state) (16 реВ/с) паттерн-электроретинограмму (ПЭРГ) по стандартам ISCEV [21]. Фотопический негативный ответ (ФНО) записывали в ЭРГ на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м²) по протоколам ISCEV [22].

ЭФИ проведены с помощью системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). При регистрации ПЭРГ и ФНО в качестве активного использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливали в нижнем конъюнктивальном своде, а референтные — на висках. ПЭРГ записывали по стандартам ISCEV на черно-белые паттерны с угловыми размерами ячеек 16, 0,8 и 0,3°.

В нашем предыдущем исследовании [23] была показана возможность записи ФНО с естественной шириной зрачка при исследовании ЭРГ на вспышки высоких интенсивностей, поэтому в данной работе ФНО также регистрировали без медикаментозного мидриаза. Диаметр зрачка перед исследованием составлял у разных пациентов от 3 до 4 мм ($3,3 \pm 0,4$ мм). В процессе световой адаптации зрачок сужался в среднем до $3,0 \pm 0,4$ мм. Перед исследованием глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 мин.

Статистический анализ данных, которые заносились в специально разработанную карту, проведен на персональном компьютере при помощи электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010, пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Результаты обработки данных представлялись в виде таблиц с описательной статистикой. Для нормально распределенных выборок представлено выборочное среднее и стандартное отклонение. Согласованность распределения с нормальным определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка (W). Для сравнения нормально распределенных независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента. Использован также метод корреляционного анализа: для определения зависимости между непрерывными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с продвинутыми стадиями ГОН установлено значительное снижение амплитуд волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерны всех угловых размеров ($p < 0,01$). Амплитуда компонента P50 транзистентной ПЭРГ составила в среднем 37, 35 и 50 %, а N95 — 24, 21 и 41 % от значений группы контроля для стимулов угловых размеров 0,3, 0,8 и 16°. Максимальное снижение амплитуды компонентов транзистентной ПЭРГ отмечено в ответах на мелкие паттерны (0,3°, 0,8°) (табл. 1).

Относительный показатель ПЭРГ — амплитудное отношение N95/P50 — снижался для ответов на мелкие стимулы, составляя в среднем 75 и 67 % от возрастной нормы для паттерна угловых размеров 0,3° и 0,8° соответственно ($p < 0,01$). Однако в ответах на реверсию крупных паттернов индекс N95/P50 отличался от нормативных значений всего на 8 %.

Таблица 1. Амплитуда (А, мкВ), пиковая латентность (Т, мс) волн транзистентной ПЭРГ и индекс N95/P50 (M ± SD)
Table 1. The amplitude (A, μV), peak latency (T, ms) of the transient PERG waves and index N95/P50 (M ± SD)

| Угловой размер Angular size | Параметры Parameters | M ± SD | Возрастная норма Age-matched norm |
|--------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------------------|
| 16° | A, N95 | 10,5 ± 4,3** | 25,6 ± 4,7 |
| | T, P50 | 55,6 ± 3,5 | 54,6 ± 3,2 |
| | T, N95 | 106,8 ± 6,4** | 95,4 ± 4,9 |
| | N95/P50 | 1,3 ± 0,4 | 1,4 ± 0,3 |
| | A, P50 | 8,9 ± 3,9** | 17,8 ± 4,1 |
| 0,8° | A, N95 | 5,0 ± 2,9** | 23,7 ± 5,9 |
| | T, P50 | 58,4 ± 3,6** | 52,1 ± 3,4 |
| | T, N95 | 107,4 ± 6,7* | 97,6 ± 5,2 |
| | N95/P50 | 1,0 ± 0,3** | 1,5 ± 0,3 |
| | A, P50 | 5,5 ± 2,7** | 15,6 ± 5,8 |
| 0,3° | A, N95 | 3,2 ± 2,0** | 13,3 ± 3,4 |
| | T, P50 | 58,4 ± 4,9* | 54,5 ± 3,6 |
| | T, N95 | 106,0 ± 6,9* | 95,8 ± 5,5 |
| | N95/P50 | 1,2 ± 0,7** | 1,6 ± 0,4 |
| | A, P50 | 3,0 ± 1,5** | 8,1 ± 4,5 |

Примечание. Т — пиковая латентность компонентов транзистентной ПЭРГ (M ± SD), мс; А — амплитуда (M ± SD), мкВ. Значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Note. T — peak latency of transient PERG components (M ± SD), ms; A — amplitude (M ± SD), μV. The probability value relative to normal values: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

У пациентов с продвинутыми стадиями ГОН (II–III стадии ПОУГ) зафиксировано удлинение пиковой латентности компонентов P50 и N95 транзистентной ПЭРГ относительно значений группы контроля (см. табл. 1). Для N95 в ответах на паттерны всех угловых размеров время кульминации было увеличено в среднем на 9,8–11,4 мс ($p < 0,01$). Для компонента P50 пиковая латентность увеличена по сравнению с возрастной нормой на 1,0, 6,3 ($p < 0,01$) и 3,9 мс ($p < 0,05$) для стимулов с размерами 16, 0,8 и 0,3° соответственно.

У больных с продвинутыми стадиями глаукомы амплитуда стационарной ПЭРГ, рассчитанная от пика до пика (P1-N1), снижена по сравнению с возрастной нормой ($p < 0,01$), причем тем значительнее, чем меньше размер паттерна (табл. 2). В среднем по группе для стимулов 16, 0,8, 0,3° амплитуда стационарной ПЭРГ составила 50, 27 и 22 % от значений возрастной нормы. Временные характеристики ответов почти не изменялись: максимальное удлинение пиковой латентности по сравнению с нормой составило 2,8 мс (только для крупного паттерна).

Анализ показателей ФНО (табл. 3) продемонстрировал значительные высокодостоверные отличия ($p < 0,01$) от нормы амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии (PhNR-Z) на все представленные вспышки (3,0; 1,5; 0,75; 0,375 кд·с/м²). Максимальные отличия от нормативных данных отмечены для амплитуды PhNR-Z колбочковой ЭРГ на вспышки наибольшей яркости (3,0 и 1,5 кд·с/м²), которая составляла 47 % от нормы для этих двух стимулов. Амплитуда ФНО, рассчитанная от пика волны b (PhNR-b), существенно отличалась от нормы в ответ на вспышки средней и максимальной интенсивности ($p < 0,01$). Изменения амплитуды были тем значительнее, чем больше сила вспышки. Амплитуда ФНО от пика волны b отличалась от возрастной нормы на 6, 23, 32 и 59 % в ЭРГ на вспышки силой 0,375, 0,75, 1,5 и 3,0 кд·с/м² соответственно.

Индекс PhNR/b, характеризующий отношение амплитуд ФНО и b-волны, был ниже нормативных значений только в ЭРГ на стимулы средних и максимальных интенсивностей ($p < 0,05$), отличие для которых от контрольных значений возрастало с увеличением интенсивности вспышки (на 10–22 %). Пиковая латентность ФНО почти не отличалась от группы контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что дендритная патология представляет собой ранний признак, общий для разных заболеваний, включая глаукому [24]. Это говорит о важности изучения изменений синаптических соединений и дендритного ветвления ГКС не только для разработки новых терапевтических стратегий [25], но и для понимания персональной невосприимчивости пациента к терапевтическому и хирургическому лечению, прогноза течения заболевания и потери зрительных функций.

Изменения синаптической и нейрональной активности являются отличительными признаками нейродегенеративных заболеваний [26, 27]. Полагают, что на ранних стадиях они отражают гомеостатическую (адаптивную) пластичность, которая модулирует свойства нейронального ответа, чтобы поддерживать параметры активности нейронной сети и компенсировать их изменение [28]. Однако гомеостаз компенсирует дисфункцию нейронной сети только до определенного уровня (порога) нарушений, после которого прогрессирование заболевания может вызвать неконтролируемую дисфункцию и дегенерацию [29]. Гомеостатическая пластичность играет важную роль в регулировании синаптической и нейрональной активности, стабилизируя выходной сигнал нейрона [30]. Потере ГКС при глаукоме предшествуют многочисленные изменения в структуре и функции нейронных цепей [10]. Ранние процессы в сетчатке связаны

Таблица 2. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) стационарной ПЭРГ (M ± SD)

Table 2. The amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of the steady-state PERG (M ± SD)

| Группа Group | 16° | | 0,8° | | 0,3° | |
|--|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | T, P1 | A, P1-N1 | T, P1 | A, P1-N1 | T, P1 | A, P1-N1 |
| Пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ Patients with advanced POAG | 57,7 ± 4,9 | 7,3 ± 3,0** | 63,1 ± 5,5 | 4,0 ± 2,1** | 63,7 ± 5,9 | 2,5 ± 1,4** |
| Возрастная норма Age-matched norm | 54,9 ± 2,1 | 14,7 ± 3,2 | 63,0 ± 3,5 | 14,8 ± 3,6 | 62,9 ± 3,2 | 11,6 ± 4,1 |

Примечание. Т, P1 — пиковая латентность стационарной ПЭРГ, мс; А, P1-N1 — амплитуда, рассчитанная от пика до пика, мкВ.

Значение вероятности различий относительно группы нормы: ** — $p < 0,01$.

Note. T, P1 — peak latency of the steady-state PERG, ms; A, P1-N1 — amplitude calculated from peak-to-peak, μV. The probability value relative to normal values: ** — $p < 0.01$.

Таблица 3. Отношение амплитуд ФНО и b-волны (индекс PhNR/b) и амплитуда ФНО (мкВ) в ЭРГ на стимулы максимальной и средней силы (M ± SD)

Table 3. The ratio of the amplitudes of the PhNR and b-wave (the PhNR/b index) and amplitudes of the PhNR (μV) in the ERG on stimuli of maximal and medium strength (M ± SD)

| Группа Group | 3,0 кд·с/м ² , kd·s/m ² | | | 1,5 кд·с/м ² , kd·s/m ² | | | 0,75 кд·с/м ² , kd·s/m ² | | |
|--|---|-----------------|--------------|---|---------------|--------------|--|---------------|--------------|
| | PhNR/b | PhNR-b | PhNR-Z | PhNR/b | PhNR-b | PhNR-Z | PhNR/b | PhNR-b | PhNR-Z |
| Пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ Advanced POAG | 0,91 ± 0,15** | 52,52 ± 14,30** | 11,7 ± 6,0** | 1,0 ± 0,1** | 38,9 ± 11,9** | 11,5 ± 4,9** | 1,0 ± 0,1* | 38,3 ± 11,0** | 10,3 ± 4,7** |
| Возрастная норма Age-matched norm | 1,1 ± 0,1 | 83,4 ± 9,8 | 25,1 ± 7,5 | 1,1 ± 0,1 | 51,3 ± 16,1 | 24,5 ± 6,9 | 1,1 ± 0,1 | 47 ± 11,2 | 17,4 ± 6,7 |

Примечание. PhNR-b — амплитуда ФНО, рассчитанная от пика b-волны; PhNR-Z — амплитуда ФНО, рассчитанная от изолинии.

Значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Note. PhNR-b — the PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — the PhNR amplitude measured from the baseline. The probability value relative to normal values: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

с изменением синаптических входов в ГКС от биполярных и амакриновых клеток во внутреннем плексиформном слое, возбудимости ГКС, нарушением аксонального транспорта и энергетического обмена. Развитие ГОН сопровождается ремоделированием дендритов и атрофией сомы ГКС [31]. Нейрональное ремоделирование при глаукоме, как полагают, представляет собой сочетание гомеостатических попыток (адаптивной пластичности) сохранить точность входов сетчатки и патологических изменений функции нейронной сети (неадаптивной пластичности) [30], хотя остается неизвестным временной ход, баланс и взаимодействие этих двух возможных процессов.

Для понимания структурных и функциональных признаков адаптивной и неадаптивной пластичности, которые могли бы облегчить в будущем прогноз прогрессирования ГОН и выбор индивидуально подходящего подхода к лечению, необходимо детальное изучение признаков измененной биопотенциалов сетчатки и параметров ОКТ в развитых стадиях заболевания. Задачей таких исследований является выявление специфических маркеров, с помощью которых можно было бы характеризовать особенности течения ГОН у конкретных пациентов.

Результаты данного исследования показали, что для пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы характерны статистически значимые снижения амплитуды обоих компонентов транзентной ПЭРГ (N95 и P50), а также стационарной ПЭРГ, которые выражены тем значительнее, чем меньше угловой размер стимула. Аналогичные тенденции отмечались и для относительного параметра N95/P50 транзентной ПЭРГ. В глазах с начальной ПОУГ и с подозрением на глаукому ранее было выявлено снижение амплитуды волн P50 и N95 ПЭРГ на мелкие и крупные паттерны [3], что говорит о раннем нарушении функции ГКС и парво- и магносистемы в развитии ГОН. Однако в начальных стадиях глаукомы отсутствовала обнаруженная нами для поздних стадий яркая зависимость степеней изменений амплитуды ответа от углового размера паттерна для транзентной и стационарной ПЭРГ. Можно предположить, что такая зависимость потери амплитуды ответа от размера стимула специфически отражает структурно-функциональные изменения в сетчатке, связанные с неадаптивной пластичностью.

Существенное удлинение латентности пика N95 транзентной ПЭРГ наблюдалось для паттернов всех угловых размеров и отражало прогрессивную потерю аксонов ГКС и гибель клеток в продвинутых стадиях ГОН, в то время как для волны P50 оно было менее выраженным и статистически значимым только для мелких стимулов $0,8^\circ$ и $0,3^\circ$.

Важно отметить, однако, что временные параметры стационарной ПЭРГ, в отличие от транзентной ПЭРГ, достоверно отличались от нормы, что существенно отличает наши данные от недавних исследований ранних стадий ПОУГ, показавших удлинение латентности этого потенциала, являвшегося одним из маркеров начальных (пластических) событий ГОН [3]. Интересно, что в той же публикации описана повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ для мелких паттернов у лиц с подозрением на глаукому, которую авторы считают одним из признаков ранних функциональных изменений. При прогрессировании ГОН снижалась вариабельность данных и удлинение времени кульминации ПЭРГ становилось статистически значимым.

Важно отметить, что средняя амплитуда любого вызванного светом биопотенциала сетчатки означает физиологическую состоятельность или количество жизнеспособных клеток, генерирующих этот потенциал, т. е. их суммарную активность, в то время как средние значения пиковой латент-

ности отражают временные свойства оставшихся сохранными клеток (или аксонов) и не дают информации о погибших клетках. Поэтому тот факт, что у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ в нашем исследовании не наблюдалось удлинения пиковой латентности стационарной ПЭРГ, отражает не восстановление латентности с прогрессированием ГОН, а наиболее вероятно, потерю физиологически несостоятельных нервных волокон, в результате которой оставшиеся еще сохранными аксоны ГКС имеют нормальную (или близкую к нормальной) латентность.

Угнетение ФНО по отношению к возрастной норме, обнаруженное нами при расчете амплитуды от изолинии (ФНО-Z), документировано в ЭРГ на вспышки всех интенсивностей ($3,0, 1,5, 0,75$ и $0,375$ кд·с/м²). При этом изменения амплитуды ФНО тем значительнее, чем больше сила вспышки. Наибольшие отличия от нормы (практически в 2 раза) наблюдались при максимальной и средней силе стимула ($3,0$ и $1,5$ кд·с/м²). Индекс ФНО/b, так же как и амплитуда ФНО, был ниже нормы только в ЭРГ на стимулы максимальной и средней яркости, и его отличие от нормы возрастало с увеличением силы вспышки. Характерно, что пиковая латентность ФНО почти не отличалась от группы контроля, так же как и временные параметры стационарной ПЭРГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаны электрофизиологические признаки, которые специфически характеризуют изменения функциональной активности ГКС у пациентов с продвинутыми стадиями ГОН, состоящие в следующем:

1) статистически значимая редукция волн N95 и P50 транзентной ПЭРГ и стационарной ПЭРГ, выраженность которой обратно зависит от углового размера паттерна стимула, что отличает продвинутые стадии ПОУГ от начальной ГОН;

2) снижение амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, и индекса ФНО/b, которое тем значительнее, чем больше сила вспышки при регистрации ЭРГ;

3) значительное (на $8-10$ мс по сравнению с возрастной нормой) удлинение пиковой латентности N95 транзентной ПЭРГ для паттернов всех угловых размеров и менее выраженное удлинение латентности волны P50, статистически значимое только для мелких стимулов ($0,8^\circ$ и $0,3^\circ$);

4) латентности стационарной ПЭРГ и ФНО практически не отличаются от возрастной нормы.

Можно предположить, что описанные признаки являются маркерами функциональных изменений в сетчатке, связанных с неадаптивной пластичностью или отражающих комбинацию процессов гомеостатической (адаптивной) пластичности и дегенерации ГКС. Дальнейшие исследования в этой области помогут дать более точную характеристику найденным закономерностям и применить полученные результаты в клинической практике.

Литература/References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. 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): 533–41. [Nerov 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*. 2021; 17 (3s): 533–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>
3. Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 35–41. [Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian ophthalmological*

- journal. 2021; 14 (1): 35–41 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>
4. Sommer A., Katz J., Quigley H.A., et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109 (1): 77–83. doi: 10.1001/archophth.1991.01080010079037
 5. Hood D.C., Kardon R.H. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26 (6): 688–710. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.08.001>
 6. Mwanza J.C., Chang R.T., Budenz D.L., et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (11): 5724–730. doi: 10.1167/iovs.10-5222
 7. Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A., et al. On behalf of the Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 184: 63–74. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.020
 8. Gupta N., Yücel Y. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007 Mar; 18 (2): 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
 9. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31, 702–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
 10. 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. *Russian journal of glaucoma.* 2016; 15 (1): 70–85 (In Russian)].
 11. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011; 51 (2): 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003>
 12. 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: 3005–10. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0620>
 13. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol.* 2012; 32 (4): 354–8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
 14. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., et al. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (7): 3847–57. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9712>
 15. Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B., Horner P.J., Wong R.O.L. Differential progression of structural and functional alterations indistinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013; 33: 17444–57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
 16. Park H.Y., Kim J.H., Park C.K. Alterations of the synapse of the inner retinal layers after chronic intraocular pressure elevation in glaucoma animal model. *Mol. Brain.* 2014; 7: 53. <https://doi.org/10.1186/s13041-014-0053-2>
 17. El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J. Neurosci.* 2015; 35 (6): 2329–43. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015>
 18. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки. Российский офтальмологический журнал; 2010; 3 (1): 42–9. [Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Ischemic aspects of the pathogenesis of retinal diseases. *Russian ophthalmological journal.* 2010; 3 (1): 42–9 (in Russian)].
 19. Cuenca N., Fernandez-Sanchez L., Campello L., et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog. Retin. Eye Res.* 2014; 43: 17–75. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.07.001>
 20. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
 21. Bach M., Brigell M., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc. Ophthalmol.* 2013; 126: 1–7. doi: 10.1007/s10633-012-9353-y
 22. Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc. Ophthalmol.* 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
 23. Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В. и др. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки — требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. *Офтальмология.* 2020; 17 (3): 398–406. [Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., et al. Photopic negative response for testing the function of inner retina — registration requirements and comparison in the eyes with natural pupil width and in conditions of drug mydriasis. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (3): 398–406 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>
 24. Зуева М.В., Журавлева А.Н., Боголенова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология.* 2021; 18 (2): 265–75. [Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic branching of retinal ganglion cells as a biomarker of glaucomatous optic neuropathy and Alzheimer's disease and a target of neuroprotective therapy. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (2): 265–75 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>
 25. 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: 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
 26. Wang H.-L., Xian X.-H., Song Q.-Y., et al. Age-related alterations of neuronal excitability and voltage-dependent Ca²⁺ current in a spontaneous mouse model of Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 2017; 321: 209–13. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.009
 27. Kim J., Hughes E.G., Shetty A.S., et al. Changes in the excitability of neocortical neurons in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis are not specific to corticospinal neurons and are modulated by advancing disease. *J. Neurosci.* 2017; 37: 9037–53. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0811-17.2017
 28. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012; 4: a005736. doi: 10.1101/cshperspect.a005736
 29. Orr B.O., Hauswirth A.G., Celona B., et al. Presynaptic homeostasis opposes disease progression in mouse models of ALS-like degeneration: evidence for homeostatic neuroprotection. *Neuron.* 2020; 107: 95.e6–111.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2020.04.009
 30. Van Hook M.J., Monaco C., Bierlein E.R., Smith J.C. Neuronal and synaptic plasticity in the visual thalamus in mouse models of glaucoma. *Front. Cell. Neurosci.* 2021; 14: 626056. doi: 10.3389/fncel.2020.626056
 31. Gupta N., Ly T., Zhang Q., et al. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp. Eye Res.* 2007; 84: 176–84. doi: 10.1016/j.exer.2006.09.013

Вклад авторов в работу: В.И. Котелин — сбор материала, статистический анализ результатов, написание статьи; М.В. Зуева — концепция, написание статьи, анализ литературы и результатов; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов; С.Ю. Петров — дизайн исследований, редактирование, А.Н. Журавлева — анализ результатов исследования и данных литературы.
Authors contribution: V.I. Kotelin — collection of the data, statistical processing and analysis of the results, writing the article; M.V. Zueva — concept of the study, literature and research results analysis, writing and editing the article; I.V. Tsapenko — carrying out electrophysiological studies, analysis of research results; S.Yu. Petrov — design of the study, editing the article; A.N. Zhuravleva — literature and research results analysis.

Поступила: 02.03.2021. Переработана: 21.03.2021. Принята к печати: 21.03.2021
 Originally received: 02.03.2021. Final revision: 21.03.2021. Accepted: 21.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владислав Игоревич Котелин — аспирант отдела глаукомы
Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы
Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Для контактов: Владислав Игоревич Котелин, vikotelin@ya.ru

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

Vladislav I. Kotelin — PhD student, Glaucoma Department, ORCID ID: 0000-0003-4675-9648
Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID ID: 0000-0002-0161-5010
Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517
Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-6922-0464
Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

Contact information: Vladislav I. Kotelin, vikotelin@ya.ru