

Электроретинография в оценке нейропротекторного эффекта на модели экспериментальной глаукомы

© А.В. КАЛАТАНОВА¹, А.С. ПОБЕДА², Д.А. АБАШЕВА¹, А.А. ДОЛЖИКОВ², А.А. ПЕРЕСЫПКИНА², М.В. ПОКРОВСКИЙ²

¹ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия;

²НИИ фармакологии живых систем НИУ «Белгородский государственный университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Для лекарственных препаратов (ЛП), оказывающих терапевтический эффект в отношении глаукомы по механизмам, не связанным со снижением внутриглазного давления (ВГД), особое внимание уделяется выбору критериев оценки эффективности препаратов. В статье рассмотрена возможность использования *a*- и *b*-волн электроретинографии (ЭРГ) в доклинических исследованиях для прогноза эффективности потенциальных ЛП.

Цель исследования. Проверить, можно ли достоверно ассоциировать изменения в амплитуде *a*- и *b*-волн ЭРГ с функциональными изменениями сетчатки у крыс, подвергающихся моделированию глаукомы, с морфологическими доказательствами потери функциональной целостности сетчатки.

Материал и методы. Исследование проведено в НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ». В качестве тест-системы использовали половозрелых аутбредных крыс. Экспериментальную глаукому моделировали путем многократного введения гиалуроновой кислоты в переднюю камеру глаза, оценивали динамику ВГД, проводили ЭРГ, офтальмоскопию и выполняли гистологию сетчатки глаза и подкорковых центров зрения. Были сформированы следующие группы: интактная, контроль патологии, позитивный контроль.

Результаты. Развитие глаукомы у экспериментальных крыс сопровождалось гибелью нейронов ганглионарного слоя сетчатки; одновременно с этим характерные изменения формировались в подкорковых зрительных центрах. Было зафиксировано изменение длины волны на ЭРГ у крыс: для *b*-волны прослеживалась зависимость от степени измененности ганглионарного слоя сетчатки, однако изменение *b*-волны может также говорить о вовлеченности в процесс амакриновых и горизонтальных клеток; для *a*-волны была зафиксирована корреляция с результатами гистологии фоторецепторного слоя, что было расценено как отклонение от нормы, развивающееся на фоне гидродинамической нагрузки в камерах глаза.

Заключение. ЭРГ может быть использована в доклинических исследованиях препаратов для терапии глаукомы в качестве показательного прижизненного метода диагностики состояния сетчатки глаза животных. Использование данного метода особенно ценно для проведения доклинических исследований ЛП, предполагающих длительное применение, когда использование только офтальмоскопии и ВГД не может в полной мере охарактеризовать течение глаукомы, а этаназия животных представляется излишней и негуманной.

Ключевые слова: глаукома, крысы, электроретинография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Калатанова А.В. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-2623-6014>

Победа А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0541-8946>

Абашева Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7107-2306>

Должиков А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>

Пересыпкина А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

Покровский М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>

Автор, ответственный за переписку: Калатанова А.В. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калатанова А.В., Победа А.С., Абашева Д.А., Должиков А.А., Пересыпкина А.А., Покровский М.В. Электроретинография в оценке нейропротекторного эффекта на модели экспериментальной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):83–89.

<https://doi.org/10.17116/oftalma202113703183>

Electroretinography in evaluation of neuroprotective effect in an experimental model of glaucoma

© A.V. KALATANOVA¹, A.S. POBEDA², D.A. ABASHEVA¹, A.A. DOLZHIKOV², A.A. PERESYPKINA², M.V. POKROVSKI²

¹Pharm-Holding CJSC, Saint Petersburg, Russia;

²Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

For drugs that have a therapeutic effect on glaucoma through mechanisms not associated with decreasing intraocular pressure (IOP), special attention is paid to the choice of effectiveness criteria. The article examines the possibility of using *a*- and *b*-waves of electroretinography (ERG) in preclinical studies to predict the effectiveness of glaucoma drug candidates.

Purpose — to examine the possibility of reliably associating changes in the amplitude of *a*- and *b*-ERG waves with functional changes in the retina of experimental glaucoma rats with morphological evidence of loss of functional integrity of the retina.

Material and methods. The study was carried out in the laboratory of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of the Belgorod State University. Adult outbred rats were used as a test system. Experimental glaucoma was modelled by multiple

injections of hyaluronic acid into the anterior chamber of the eye; they were examined by recording the time history of intraocular pressure changes, and performing ERG, ophthalmoscopy, and histological examination of the retina and subcortical centers of vision. The following groups were formed: intact, pathology control, positive control.

Results. The development of glaucoma in experimental rats was accompanied by neuronal death in the ganglionic layer of the retina; at the same time, characteristic changes were observed in the subcortical visual centers. A change in the ERG was recorded: for the *b*-wave, there was a dependence on the degree of changes in the ganglionic layer of the retina, change in the *b*-wave can also indicate the involvement of amacrine and horizontal cells in the process; for the *a*-wave, a correlation with the results of photoreceptor layer histology was noted, which was characterized as a deviation from the norm developing against the background of hydrodynamic load in the eye chambers.

Conclusion. ERG is suitable for use in preclinical studies of glaucoma drugs as an indicative *in vivo* method for diagnosing the state of the retina in animals. The use of this method is especially valuable for conducting preclinical studies of drugs that involve long-term use when ophthalmoscopy and intraocular pressure alone cannot fully characterize the course of glaucoma, and animal euthanasia seems unnecessary and inhumane.

Keywords: *glaucoma, rats, electroretinography.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kalatanova A.V. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-2623-6014>

Pobeda A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0541-8946>

Abasheva D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7107-2306>

Dolzhikov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>

Peresyapkina A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

Pokrovskii M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>

Corresponding author: Kalatanova A.V. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalatanova AV, Pobeda AS, Abasheva DA, Dolzhikov AA, Peresyapkina AA, Pokrovskii MV. Electroretinography in evaluation of neuroprotective effect in an experimental model of glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2021;137(3):83–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703183>

Глаукома — прогрессирующая нейропатия зрительного нерва с характерными структурными патологическими изменениями в зрительном нерве [1]. Во всем мире насчитывается более 60 млн человек с глаукоматозной оптической нейропатией, из них 8,4 млн — слепые. Ожидается, что глобальная заболеваемость глаукомой к 2040 г. вырастет до 111,8 млн [2].

Наличие открытого угла передней камеры глаза, а также повышенного внутриглазного давления (ВГД), сужения/выпадения полей зрения, эскавации зрительного нерва (патологическая триада) позволяет характеризовать глаукому как открытоугольную. Основным патогенетическим звеном закрытоугольной глаукомы является блокада угла передней камеры глаза корнем радужки. Несмотря на то что большинство патологических процессов при глаукоме проходит на фоне повышения ВГД, его снижение не приводит к стабилизации глаукомного процесса, так как данный процесс характеризуется комплексностью и связан с изменением сетчатки, поэтому в терапии также используются средства, действие которых направлено на уменьшение гибели нейрональных клеток. На сегодняшний день чрезвычайно важной является разработка лекарственных препаратов (ЛП) для сохранения зрительной функции при глаукоме с помощью механизмов, не связанных со снижением ВГД, с акцентом на нейропротекцию. Препараты нейропротекторного действия должны обладать следующими характеристиками: реализовывать свое действие при условии наличия специ-

фических точек приложения в структурах сетчатки, проявлять нейропротекторную активность в отношении ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и достигать сетчатки и стекловидного тела в достаточных концентрациях [3].

Модели глаукомы на лабораторных животных не являются точным повторением структурных и патогенетических процессов, происходящих у человека, и не могут учитывать индивидуальные особенности течения патологии у отдельного субъекта, тем не менее современные методы моделирования глаукомы *in vivo* позволяют добиться высокой схожести патологических изменений, наблюдаемых в эксперименте и в клинической практике.

Учитывая характер течения заболевания первичной открытоугольной глаукомой и основываясь на данных литературы [4] и результатах измерения уровня ВГД, офтальмоскопии и патоморфологии, наиболее близкой экспериментальной моделью первичной открытоугольной глаукомы является модель с введением в переднюю камеру глаза гиалуроновой кислоты. Этот способ сопровождается длительным и умеренным повышением ВГД и характеризуется простотой выполнения, что, в свою очередь, отличает его от других методов моделирования глаукомы, таких как лигирование эписклеральных вен, лазерная коагуляция тканей лимба и т.д.

При планировании доклинических исследований, направленных на оценку потенциальной активности ЛП, необходимо обеспечить всестороннюю оценку возможного терапевтического эффекта

препарата. Несмотря на то что использование ЛП нейропротекторного действия в терапии глаукомы в клинической практике неотъемлемо связано со снижением ВГД, в доклиническом исследовании новых ЛП первоочередной задачей является изучение эффективности конкретного препарата на смоделированной патологии, исключая возможную погрешность и лекарственное взаимодействие (изучается в отдельных исследованиях), — при этом имеется возможность введения в эксперимент групп комбинированной терапии (например, ЛП для снижения ВГД + ЛП нейропротекторного действия) либо полного отказа от монотерапии, в зависимости от дизайна исследования. При использовании ЛП, оказывающих терапевтический эффект в отношении глаукомы по механизмам, не связанным со снижением ВГД, особое внимание уделяется выбору показателей, по значениям которых можно сделать выводы об эффективности терапии.

В данном исследовании в качестве перспективного показателя рассматривается электроретинография (ЭРГ). В клинической практике ЭРГ является часто используемым офтальмологическим тестом, однако, поскольку глаукома характеризуется поражением ганглиозных клеток и их аксонов, ЭРГ может быть непоказательной для диагностики глаукомы у человека, что затрудняет ее использование в клинических исследованиях. Тем не менее ЭРГ активно используется в диагностике глаукомы у человека в качестве дополнительного теста. В то же время существует ряд опубликованных работ, в которых описана зависимость развития глаукомы и угнетение амплитуд *a*- и *b*-волн ЭРГ у животных [5], что объяснимо, поскольку моделируемая на животных патология характеризуется обширностью и контролируемым течением. Патологические процессы во внутренних

слоях сетчатки приводят к снижению амплитуды *b*-волны ЭРГ, в то время как изменения *a*-волны могут также фоново проявляться при дисфункции фоторецепторов и биполярных клеток под влиянием повышенного ВГД. Однако опубликованных результатов недостаточно для включения этого показателя в эксперимент на крысах в условиях длительного моделирования глаукомы, поскольку отсутствуют данные о корреляции развития патологии и возможности ее корректировки, минуя снижение ВГД.

Цель исследования — проверить, можно ли ассоциировать изменения в амплитуде *a*- и *b*-волн ЭРГ с ранними функциональными изменениями сетчатки у крыс, подвергающихся моделированию глаукомы, с морфологическими доказательствами потери функциональной целостности сетчатки и с возможностью ее корректировать.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 40 аутбредных крысах в возрасте 3—4 мес. Крысы были разделены на пять групп по 8 самцов (8 глаз). Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследование было рассмотрено и одобрено для проведения биоэтической комиссией НИИ фармакологии живых систем (протокол от 17.07.19). Моделирование глаукомы осуществляли путем введения гиалуроновой кислоты (Sigma Aldrich, Германия) в виде 1% раствора в переднюю камеру глаза (рис. 1), все манипуляции осуществлялись только на правом глазу. Гиалуроновую кислоту вводили раз в неделю на протяжении 9 нед согласно ме-

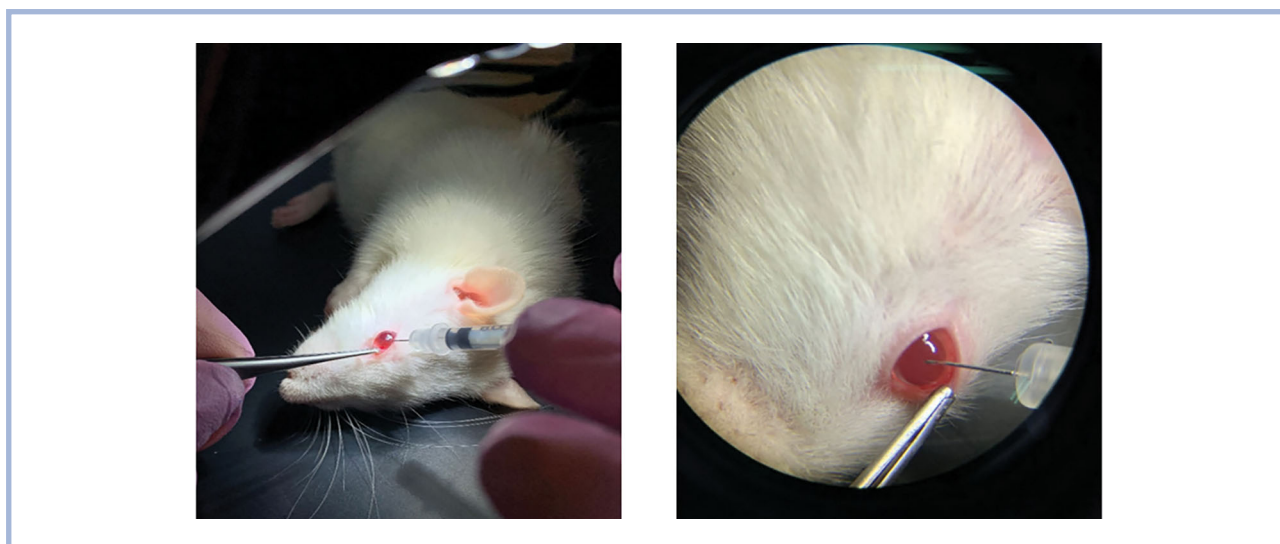


Рис. 1. Введение гиалуроновой кислоты в переднюю камеру глаза наркотизированной крысы.

Fig. 1. Injection of hyaluronic acid into the anterior chamber of the eye of an anesthetized rat.

тодике, описанной J. Venozzi и соавт. [6]. Для проведения всех болезненных и предполагающих обездвижение животных манипуляций крыс вводили в общий наркоз (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг) с непрерывным контролем глубины наркоза.

Экспериментальные животные методом рандомизации были распределены на следующие группы: 1) интактная; 2) контроль патологии; 3) позитивный контроль (ПК), в качестве препарата для ПК (ППК) использовался ретиналамин в дозе 0,214 мг/кг; 4) ППК — ретиналамин в дозе 0,428 мг/кг; 5) ППК — ретиналамин в дозе 0,857 мг/кг.

В группах ПК использовался комплекс пептидов, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота (Ретиналамин, ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) — стимулятор репарации тканей, успешно применяемый в терапии глаукомы. Известно, что ретиналамин уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки при различных формах дегенерации, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при развитии патологических процессов, стимулирует фибринолитическую активность крови и оказывает иммуномодулирующее действие. Механизм действия определяется метаболической активностью: препарат активизирует метаболизм тканей глаза, нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, оптимизирует энергетические процессы. Препарат взаимодействует с такими связанными с повреждением сетчатки при глаукоме рецепторами, как AMPA [7] и NMDA [8], умеренно взаимодействует с рецепторами mGluR1, kainite и mGluR5 (показано *in vitro* методом радиолигандного связывания) и обладает биодоступностью к тканям глаза и головному мозгу (показано *in vivo* с применением радиоактивного мечения ^{125}I). На основании вышеизложенного для ПК был выбран препарат, терапевтический эффект которого не связан с влиянием на ВГД. ЛП вводили внутри-

мышечно. С учетом того, что стандартная терапия глаукомы часто включает применение глазных капель, в качестве дополнения животным всех групп, кроме интактной, ежедневно конъюнктивально вводили стерильный изотонический раствор натрия хлорида. Дизайн эксперимента представлен на **рис. 2**.

На 63-й день эксперимента (до начала терапии) проводили прижизненный контроль формирования патологии: определяли уровень ВГД, регистрировали показатели ЭРГ и офтальмоскопии. Начиная с 63-го дня эксперимента ежедневно в течение 10 дней осуществляли терапию в группах ПК. На 73-й день эксперимента, после регистрации контрольных показателей (ВГД, ЭРГ, офтальмоскопия), животных подвергали эвтаназии в CO_2 -камере с последующим забором сетчатки и головного мозга для гистологического исследования.

Определение уровня ВГД у лабораторных животных осуществляли тонометром Icare TonoVet (Финляндия). Для исследования глазного дна у лабораторных крыс проводили офтальмоскопию с использованием линзы V78C (Volk Optical, США).

ЭРГ проводили после темновой адаптации, для этого животных выдерживали в темноте не менее 30 мин [9–11]. Роговичный серебряный электрод помещали на роговицу, предварительно смоченную изотоническим раствором натрия хлорида для более полного контакта, референтный игольчатый электрод EL452 помещали подкожно в области черепа, заземляющий игольчатый электрод EL450 — подкожно в области основания хвоста. Регистрацию ЭРГ проводили в ответ на одиночную вспышку белого света стробоскопа (Biopac System, Inc., США). Вызванные биопотенциалы пропускали на частоте 1–1000 Гц, усиливали, усредняли и представляли графически на экране с помощью компьютерной программы AcqKnowledge 4.2 (Biopac System, Inc., США). Запись ЭРГ проводили в течение 0,5 с у каждой крысы в группах. Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали величину амплитуд *a*- и *b*-волн ЭРГ [11].

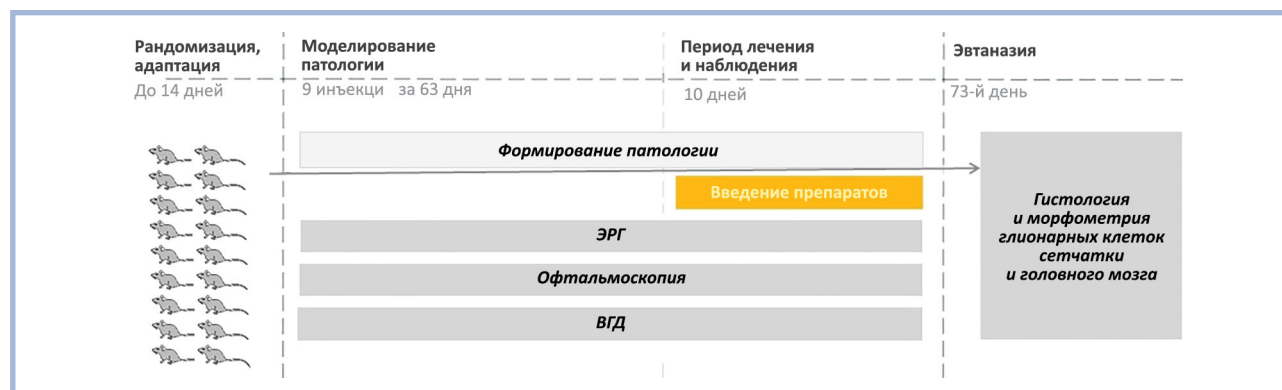


Рис. 2. Дизайн эксперимента.

Fig. 2. Design of the experiment.

Для гистологического исследования глазные яблоки и головной мозг извлекали и фиксировали иммерсионным способом в 10% растворе формалина. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования фирмы Leica (Германия). Для микроскопического исследования, морфометрии и архивирования готовые микропрепараты сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений Mirax Desk (Carl Zeiss, Германия). Анализ изображений и морфометрия выполнены с помощью программы Pannogamic Viewer 1.15.4. Количественные данные регистрировали в электронных таблицах MS Excel. С целью объективизации оценки выявляемых качественных изменений сетчатки степень изменений регистрировали с помощью условных баллов: 0 баллов — без изменений, 1 балл — минимальные изменения, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — выраженные изменения нейрональных структур. Коэффициент изменения (КИ) ганглионарного слоя сетчатки рассчитывали по формуле:

$$\text{КИ} = (1 \cdot n + 2 \cdot n + 3 \cdot n) / N,$$

где n — количество участков с соответствующей (0; 1; 2; 3) степенью изменений; N — общее количество исследованных участков.

Результаты

Экспериментальная глаукома была смоделирована на крысах за 9 нед. После завершения периода формирования патологии прижизненными методами была подтверждена состоятельность модели: в группе контроля патологии наблюдалось достоверное увели-

чение ВГД до уровня $20,8 \pm 1,0$ мм рт.ст./, что в среднем в 2,2—2,5 раза превышало исходные значения и статистически отличалось от ВГД интактных животных; наблюдалось достоверное снижение амплитуды b -волны ЭРГ и характерные для глаукомы изменения глазного дна. У животных интактной группы отклонений от нормы зафиксировано не было.

По результатам оценки ВГД в группе ПК по окончании курса введения было показано отсутствие влияния терапии на ВГД крыс со сформированной глаукомой. По результатам офтальмоскопии было отмечено, что в группах ПК улучшение состояния глазного дна наблюдалось преимущественно за счет общего вида сетчатки, снижения бледности глазного дна и уменьшения серости ДЗН. Показатели в данных группах достоверно отличались от таковых как в группе интактных животных, так и в группе плацебо.

Основные результаты исследования отражены на рис. 3.

На 73-й день исследования амплитуда a - и b -волн в группе контроля патологии достигала наименьшего значения, снижаясь на 25 и 36% соответственно относительно исходного уровня и значимо отличаясь от группы интактных животных ($p < 0,05$). В группах ПК во всех дозах снижение амплитуды a -волны было слабо выражено в сравнении с группой плацебо, однако значимых отличий от интактной группы и группы плацебо не выявлено. Изменение амплитуды b -волны в группах ПК отличалось дозозависимостью, при этом только у животных, получавших ретиналамин в максимальной дозе, имелись значимые отличия от показателей группы плацебо.

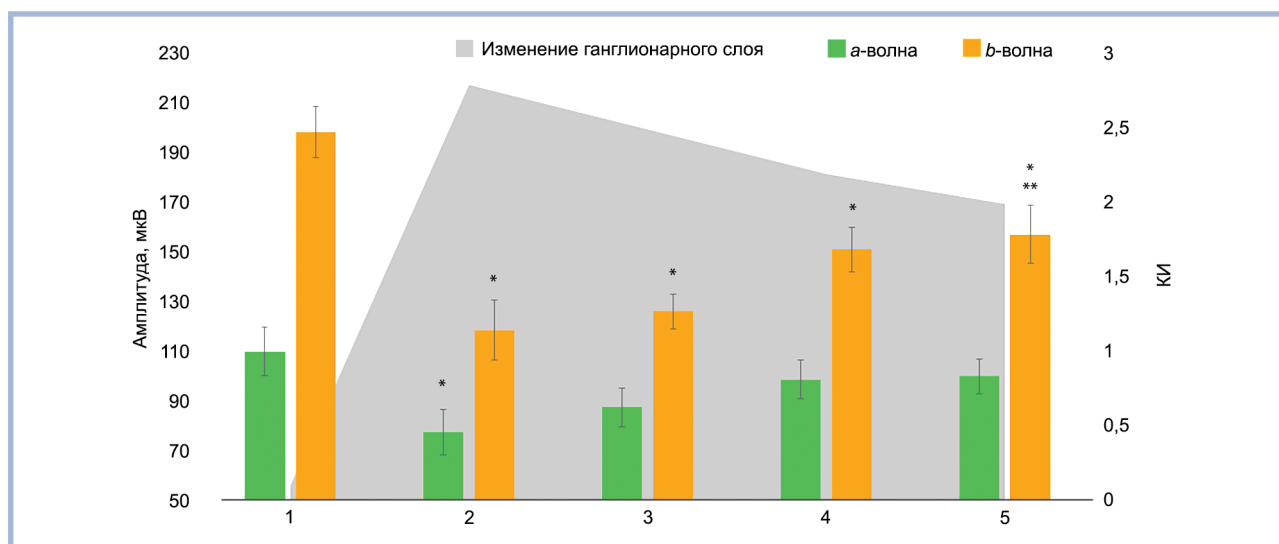


Рис. 3. 73-й день. Результаты ЭРГ: амплитуда a - и b -волн на фоне результатов гистологии ганглионарного слоя сетчатки.

1 — интактная группа; 2 — контроль патологии; 3 — ППК в дозе 0,214 мг/кг; 4 — ППК в дозе 0,428 мг/кг; 5 — ППК в дозе 0,857 мг/кг; * — статистически значимое отличие от интактной группы; ** — статистически значимое отличие от группы контроля патологии; $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента.

Fig. 3. Day 73. ERG results: amplitude of a - and b -wave against histological examination of the retinal ganglion layer.

1 — intact group; 2 — pathology control; 3 — AUC of 0.214 mg/kg; 4 — AUC of 0.428 mg/kg; 5 — AUC of 0.857 mg/kg; * — statistical difference from intact; ** — statistical difference from the pathology control group, $p < 0,05$, Student's t -test.

Морфологические исследования подтвердили наличие глаукоматозных повреждений сетчатки: в группе контроля патологии наблюдались специфические для глаукомы изменения сетчатки, проявившиеся в развитии гибели нейронов ганглионарного слоя при незначительных изменениях других слоев сетчатки. ППК проявил нейропротективную активность при воздействии на сетчатку, качественно и количественно проявляющаяся в уменьшении нейрональной гибели в ганглионарном слое сетчатки. Нейропротективный эффект характеризовался прямой дозозависимостью: КИ снижался в меньшей степени при введении препарата в дозе 0,214 мг/кг и в наибольшей степени — при максимальной дозе 0,857 мг/кг. В группе контроля патологии наблюдались очаги разрежения фоторецепторного и наружного ядерного слоев сетчатки, терапия же привела к значительному сглаживанию картины патологии.

По результатам морфологического исследования головного мозга, у животных из группы контроля патологии наблюдали изменение венозной микроциркуляции и параваскулярных пространств, гиперхромии и пикноз ядер. Нейроны, имеющие реактивную природу, наблюдались очагово, преимущественно в средних и крупных пирамидных нейронах, более чувствительных к гипоксии, и имели реактивный характер.

В группах ПК препарат оказал нейропротективное действие во всех исследованных дозах. Нейропротекция проявлялась в отношении звездчатых нейронов внутреннего гранулярного слоя, несмотря на наличие микроциркуляторных нарушений, которые могли быть непосредственной причиной тяжелых нейрональных повреждений.

Обсуждение

Сетчатка глаза содержит приблизительно 1,5 млн ГКС с предполагаемой скоростью их потери 0,4% в год из-за нормального физиологического старения, которая увеличивается до 4% в год у пациентов с глаукомой [12]. Потеря ГКС часто характеризуется как самая ранняя форма гибели клеток при глаукоме, и снижение функции ГКС в конечном счете является причиной потери полей зрения [13]. В литературе описаны также другие теории прогрессирования глаукомы [14—17], которые, однако, не отрицают значимости состояния ГКС при глаукоме. Большая часть аксонов ГКС заканчиваются за пределами глазного яблока. Около 70% волокон зрительного тракта, формируя ретиногеникулярные пути, заканчиваются в наружном колленчатом теле, в составе которого проходят магноцеллюлярный, парвоцеллюлярный и кониоцеллюлярный зрительные пути. Для глаукомных процессов характерно поражение зрительного центра мозга. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что развитие глаукомы у экспериментальных крыс сопровождалось гибелью нейронов

ганглионарного слоя сетчатки, при этом наблюдались также отклонения от нормы в других слоях сетчатки, что предположительно связано с увеличением гидродинамической нагрузки в камерах глаз. Одновременно с этим характерные изменения формировались в подкорковых зрительных центрах.

В ходе эксперимента наблюдались изменения длины волны на ЭРГ: амплитуда *a*- и *b*-волн значимо снижалась при формировании патологии, что указывает на частичную потерю функциональной способности сетчатки к передаче импульса. Следует отметить также тот факт, что нейропротекция на фоне введения ретиналамина заметно проявлялась в отношении звездчатых нейронов внутреннего гранулярного слоя, которые являются возбуждающими в межнейронных цепях, а также конечным звеном для афферентных зрительных путей.

Наиболее значимым для прогноза эффективности ЛП на модели глаукомы показателем ЭРГ была признана амплитуда *b*-волны: прослеживалась прямая зависимость между снижением коэффициента изменения ганглиарного слоя сетчатки и амплитудой *b*-волны. Обращает на себя внимание также корреляция между снижением амплитуды *a*-волны в группе контроля патологии и тенденция к увеличению ее амплитуды в группах терапии ретиналамином с результатами гистологии фоторецепторного слоя, что оценивается как отклонение от нормы, развивающееся на фоне гидродинамической нагрузки в камерах глаза.

Заключение

По результатам проведенного исследования на основании комплексных результатов для групп контроля патологии и позитивного контроля был сделан вывод о том, что определение амплитуд *a*- и *b*-волн ЭРГ может быть использовано в доклинических исследованиях глаукомы в качестве показателя прижизненного метода диагностики состояния сетчатки глаза животных. Использование данного метода особенно ценно для проведения доклинических исследований ЛП, предполагающих длительное применение, когда использование только офтальмоскопии и измерения ВГД не может в полной мере охарактеризовать течение глаукомы, а эвтаназия животных представляется излишней и негуманной.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.К., А.С.П.
Сбор и обработка материала: А.С.П., А.Д., А.А.П., М.П.
Статистическая обработка данных: А.С.П., А.Д., А.А.П., М.П.
Написание текста: А.К., А.С.П., Д.А.
Редактирование: А.С.П., А.Д., А.А.П., М.П.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vijaya L, George R, Arvind H, Baskaran M, Paul PG, Ramesh SV. Prevalence of angle-closure disease in a rural southern Indian population. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:403-409. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.3.403>
- Downs JC. Optic nerve head biomechanics in aging and disease. *Exp Eye Res*. 2015;133:19-29. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.011>
- Егоров Е.А. Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;16(3):154-157.
Yegorov YeA. Neuroprotective agents in the treatment of early stages of primary open-angle glaucoma. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2015;16(3):154-157 (In Russ.).
- Morrison J, Johnson E, Cepurna W. Rat models for glaucoma research. *Progr Brain Res*. 2008;173:285-301. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)01121-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)01121-7)
- Danias J, Shen F, Kavalarakis M, Chen B, Goldblum D, Lee K, Zamora M, Su Y, Brodie S, Podos S, Mittag T. Characterization of retinal damage in the episcleral vein cauterization rat glaucoma model. *Exper Eye Res*. 2006;82(2):219-228. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.06.013>
- Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL, Ruth E, Rosenstein RE. Effect of Hyaluronic Acid on Intraocular Pressure in Rats. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2196-2200.
- Wen X, Cahill AL, Barta C, Thoreson WB, Nawy S. Elevated Pressure Increases Ca²⁺ Influx Through AMPA Receptors in Select Populations of Retinal Ganglion Cells. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:162. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00162>
- Jafri AJA, Agarwal R, Iezhitsa I, Agarwal P, Spasov A, Ozerov A, Ismail NM. Protective effect of magnesium acetyltaurate and taurine against NMDA-induced retinal damage involves reduced nitrosative stress. *Mol Vis*. 2018;24:495-508.
- Johnson EC, Deppmeier LMH, Wentzien SKF, Hsu I. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure. *IOVS*. 2000;41:431-442
- Peresyapkina A, Pazhinsky A, Danilenko L, Lugovskoy S, Pokrovskii M, Beskhmel'nitsyna E, Solovev N, Pobeda A, Korokin M, Levkova E, Gubareva V, Korokina L, Martynova O, Soldatov V, Pokrovskii V. Retinoprotective Effect of 2-Ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine Nicotinate. *Biology (Basel)*. 2020;9(3):45.
- Peresyapkina AA, Gubareva VO, Levkova EA, Shabelnikova AS, Pokrovskii MV. Pharmacological correction of retinal ischemia/reperfusion by minoxidil. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*. 2018;146(9-10):530-533.
- Cordeiro MF, Migdal C, Bloom P, Fitzke FW, Moss SE. Imaging apoptosis in the eye. *Eye*. 2011;25:545-553.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-267.
- Mallik R, Carter BC, Lex SA, King SJ, Gross SP. Cytoplasmic dynein functions as a gear in response to load. *Nature*. 2004;427:649-652.
- Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2011;4:58-64.
Gazizova IR. Mitochondrial pathology and glaucoma. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN*. 2011;4:58-64. (In Russ.).
- Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;1:62-68.
Erichov VP, Tumanov VP, Panyushkina LA. Glaucoma and neurodegenerative diseases. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN*. 2012;1:62-68 (In Russ.).
- Dolzhikov AA, Shevchenko OA, Pobeda AS, Peresyapkina AA, Dolzhikova IN, Zhunusov NS, Lugovskoy SS. Review of a new concept of glaucoma pathogenesis based on the glymphatic theory of cerebrospinal fluid circulation. *Res Results Pharmacol*. 2020;6(3):1-7. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.53634>

Поступила 20.04.2021
 Received 20.04.2021
 Принята к печати 19.05.2021
 Accepted 19.05.2021