Вестник офтальмологии
2024, Т. 140, №5, с. 97–104
https://doi.org/10.17116/oftalma202414005197

Russian Annals of Ophthalmology
2024, vol. 140, №5, pp. 97–104
https://doi.org/10.17116/oftalma202414005197

Объективный структурно-функциональный контроль полипептидной ретинопротекторной терапии при диабетической ретинопатии

© А.И. МАЛАХОВА[1], В.В. СТРАХОВ[2], Ю.А. МАЛАХОВА[3]

[1]ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы наблюдается растущий интерес к вкладу нейроретинальной дегенерации в патогенез диабетической ретинопатии (ДР), предшествующей классическим сосудистым изменениям при ДР.

Цель исследования. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (Topcon OCT 2000 FA, Япония) и системы для электрофизиологических исследований (ЭФИ) органа зрения Diopsys Nova оценить влияние полипептидного препарата «Ретиналамин» на структурное и функциональное состояние сетчатки у пациентов с ДР.

Материал и методы. Проведено клиническое исследование 56 пациентов (112 глаз) с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа с ДР без макулярного отека. Из них 28 человек (56 глаз) вошли в основную группу, им назначался препарат «Ретиналамин» внутримышечно. Группу контроля составили 28 пациентов (56 глаз) без лечения препаратом «Ретиналамин». С помощью прибора Topcon OCT 2000 FA проводилось ОКТ-исследование структуры сетчатки. Производился анализ толщины ганглиозного комплекса сетчатки. ЭФИ органа зрения проводились на приборе Diopsys Nova по протоколу Diopsys PERG24 (паттерн-ЭРГ) и Diopsys ffERG/Multi-Luminance Flicker (полнополевая ЭРГ, или флеш-ЭРГ).

Результаты. В исследовании получены убедительные объективные доказательства положительных изменений у пациентов основной группы наблюдения.

Заключение. Появление двух патогенетически ориентированных нейродегенеративных векторов ДР в виде вовлечения в патологию не только внутренней, но и наружной сетчатки позволяет существенно расширить наши представления об этом осложнении диабета, в том числе с целью применения нейроретинопротекторного лечения пептидными биорегуляторами в клинической практике, в частности на ранних стадиях ДР.

Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия, нейродегенерация, «Ретиналамин», электрофизиологические исследования, оптическая когерентная томография, Diopsys.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Малахова А.И. — https://orcid.org/0000-0002-0181-9873
Страхов В.В. — https://orcid.org/0009-0002-6337-5208
Малахова Ю.А. — https://orcid.org/0009-0003-1472-6806
Автор, ответственный за переписку: Малахова Анна Ивановна — e-mail: gloft67@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Малахова А.И., Страхов В.В., Малахова Ю.А. Объективный структурно-функциональный контроль полипептидной ретинопротекторной терапии при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2024;140(5):97–104.
https://doi.org/10.17116/oftalma202414005197

Objective structural and functional monitoring of polypeptide retinal neuroprotective therapy in diabetic retinopathy

© A.I. MALAKHOVA[1], V.V. STRAKHOV[2], YU.A. MALAKHOVA[3]

[1]Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;
[2]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

In recent years, there has been a growing interest in the contribution of neuroretinal degeneration to the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR), preceding the classic vascular changes associated with DR.

Purpose. This study evaluated the impact of the polypeptide drug Retinalamin on the structural and functional condition of the retina in patients with DR using optical coherence tomography (OCT) (Topcon OCT 2000 FA, Japan) and the Diopsys Nova vision testing system for electrophysiological studies of the visual organ.

Material and methods. The clinical study included 56 patients (112 eyes) with type 1 and type 2 diabetes and DR without macular edema. Of these, 28 patients (56 eyes) comprised the main group receiving intramuscular Retinalamin. The control group consisted of 28 patients (56 eyes) who did not receive Retinalamin treatment. The thickness of the ganglion cell complex was analyzed by OCT imaging performed on the Topcon OCT 2000 FA. Electrophysiological studies of the visual organ were conducted

using the Diopsys Nova vision testing system, following the Diopsys PERG24 (pattern ERG) and Diopsys ffERG/Multi-Luminance Flicker (full-field ERG, or flash ERG) protocols.
Results. The study demonstrated convincing objective evidence of positive changes in the main observation group.
Conclusion. The emergence of two pathogenetically oriented neurodegenerative vectors of DR, involving both the inner and outer retina, significantly expands our understanding of this diabetic complication. This includes the potential for retinal neuroprotective treatment with peptide bioregulators in clinical practice, especially in the early stages of DR.

Keywords: *diabetic retinopathy, neurodegeneration, Retinalamin, electrophysiological studies, optical coherence tomography, Diopsys.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Malakhova A.I. — https://orcid.org/0000-0002-0181-9873
Strakhov V.V. — https://orcid.org/0009-0002-6337-5208
Malakhova Yu.A. — https://orcid.org/0009-0003-1472-6806
Corresponding author: Malakhova A.I. — e-mail: gloft67@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Malakhova AI, Strakhov VV, Malakhova YuA. Objective structural and functional monitoring of polypeptide retinal neuroprotective therapy in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2024;140(5):97–104. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202414005197

Сахарный диабет (СД) является одним из самых «быстрорастущих» хронических заболеваний в мире, а его осложнение в виде диабетической ретинопатии (ДР) — одной из основных причин слепоты у трудоспособного населения [1—4].

Долгое время ДР классически рассматривалась как микрососудистое осложнение диабета, и до сих пор она классифицируется на основе этих сосудистых аномалий [5].

Однако в последние годы наблюдается растущий интерес ко вкладу в патогенез ДР нейроретинальной дегенерации, предшествующей классическим сосудистым изменениям при ДР. Это подтверждается большим количеством данных литературы, объективно свидетельствующих о выявляемом с помощью электрофизиологических исследований (ЭФИ) снижении зрительных функций, а также структурных потерях по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Достоверно известно, что нарушение функции сетчатки встречается у лиц с диабетом, у которых не выявляются микрососудистые аномалии. В то же время у этих пациентов вследствие глюкозотоксичности прослеживается ускорение апоптоза фоторецепторных клеток наряду с апоптозом ганглиозных клеток сетчатки как самых чувствительных нейронов, подвергающихся апоптозу в первую очередь. Структурным последствием апоптоза является уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки и слоя нервных волокон (ганглиозного комплекса), что и выявляется с помощью ОКТ [6—10].

Следует подчеркнуть, что даже ранние структурные и функциональные изменения имеют клинические последствия с точки зрения недостатков сенсорной способности, включая снижение возможности различать оттенки цвета и контрастной чувствительности, замедленную темновую адаптацию, и, таким образом, приводят к снижению качества жизни, связанного со зрением [11—14].

При этом в среде клиницистов принято считать нормой отсутствие на сетчатке пациента каких-либо сосудистых изменений при сохранении зрительной функции глаза, оцениваемой стандартными методами (острота и поля зрения).

Тем не менее исследования на животных моделях показывают множественные клеточные изменения, это позволяет предположить, что диабет вызывает тонкую, но прогрессирующую дисфункцию и дегенерацию нервной сетчатки на доклинической стадии ДР. Поэтому концепция стадии преретинопатии характеризуется отсутствием поражений при исследовании глазного дна, но наличием субклинических изменений гематоретинального барьера [7, 15—18].

Вывод о том, что нейродегенерация является более ранним процессом, имеет важные терапевтические последствия. Ученые ищут препараты с нейропротекторным эффектом, способные предотвратить или уменьшить нейродегенеративные проявления при ДР.

К сожалению, на сегодняшний день нет убедительных свидетельств об эффективности хотя бы одного из исследуемых веществ.

Однако имеются многочисленные данные литературы об эффективности применения отечественного полипептидного препарата «Ретиналамин» у пациентов с различной нейродегенеративной патологией, такой как возрастная макулярная дегенерация, глаукома, ДР, миопическая болезнь и другие заболевания [19—24].

Так, например, офтальмонейропротекция с использованием препарата «Ретиналамин» у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией обеспечивает не только улучшение функциональных и электрофизиологических показателей, уменьшение проницаемости сосудистой стенки, но и улучшение регионарной гемодинамики глаза (снижение компенсаторно повышенных линейных показателей скорости кровотока и уменьшение индекса резистентности) [25].

Цель исследования — с помощью ОКТ (Topcon OCT 2000 FA, Япония) и системы для ЭФИ органа зрения Diopsys Nova оценить влияние полипептидного препарата «Ретиналамин» на структурное и функциональное состояние сетчатки у пациентов с ДР.

Материал и методы

Пилотное исследование функционального состояния сетчатки при ДР и его результаты, а также оценка возможностей нового метода исследования ретинальных функций с помощью прибора Diopsys Nova были в полной мере отражены в нашей предыдущей статье [26]. В настоящей работе в дополнение к функциональным исследованиям представлены результаты исследования структуры сетчатки у пациентов в тех же самых клинических группах.

Проведено клиническое исследование 56 пациентов (112 глаз) с СД 1-го и 2-го типа с ДР без макулярного отека.

Основную группу составили 28 человек (56 глаз), которым назначался препарат «Ретиналамин» («Герофарм», Россия) внутримышечно 1 раз в сутки №10. Помимо пациентов с ДР в исследование были включены пациенты, которые ранее проходили лечение ингибиторами ангиогенеза с купированным отеком (достигнута нормальная толщина сетчатки) и/или с панретинальной лазерной коагуляцией сетчатки в анамнезе. Пациентам вышеперечисленное обследование проводилось трижды: на старте терапии, через 1 мес и через 3 мес. В целом продолжительность исследования составляла 3 мес.

Группу контроля составили 28 пациентов (56 глаз) без лечения препаратом «Ретиналамин».

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, определение максимально корригированной остроты зрения, авторефрактометрия и тонометрия.

С помощью прибора Topcon OCT 2000 FA (Япония) проводилось ОКТ-исследование структуры сетчатки в линейных и 3D-сканах, в горизонтальных и вертикальных срезах (6×6 мкм). Производился анализ толщины ганглиозного комплекса сетчатки в мкм: GCL++ (тела ганглиозных клеток с аксонами и дендритами), GCL+ (тела ганглиозных клеток с дендритами), RNFL (слой нервных волокон сетчатки, аксоны ганглиозных клеток сетчатки) в автоматическом режиме, а также определение уровня сахара в крови в день исследования.

ЭФИ органа зрения проводились на приборе Diopsys Nova (Diopsys Inc., США) по протоколу Diopsys PERG24 (паттерн-ЭРГ) для оценки функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и по протоколу Diopsys ffERG/Multi-Luminance Flicker (полнополевая ЭРГ, или флеш-ЭРГ) для оценки функционального состояния фоторецепторного аппарата, преимущественно колбочек. Данная методика исследования является объективной.

В исследовании применялась **паттерн-электроретинография (ПЭРГ)** устойчивого состояния (steady-state), которая анализирует компонент N95 комплекса N35-P50-N95. Эта методика является основной в определении скрытых нейродегенеративных состояний сетчатки. Графически на протоколах исследования ответ сетчатки на предъявление структурированного светового стимула выражается в виде формирования правильной синусоиды с тремя равноудаленными пиками.

После исследования проводилась оценка значений трех показателей в динамике: это магнитуда (Mag) — усредненная логарифмическая величина амплитуд всех ответов ГКС на стимул ПЭРГ (в микровольтах, мкВ); магнитуда-D (Mag-D) — учитывает магнитуду и изменчивость фазы ответа на протяжении всего теста (значение показателя снижается при нарушении функции ГКС); обратное соотношение магнитуды-D и магнитуды (Mag-D/Mag) — воспроизводимость фазового ответа из теста в тест (также снижается при нарушении функции ГКС).

Увеличение значения последнего показателя от исследования к исследованию говорит о положительной динамике процесса, например при правильно выбранной тактике лечения пациента.

Полнополевая ЭРГ (флеш-ЭРГ) — светоадаптированная 30 Гц ЭРГ с переменной яркостью для исследования функции фоторецепторного аппарата сетчатки. Стандартная полнополевая ЭРГ с переменной яркостью — это электрофизиологический тест, с помощью которого можно оценить общий биоэлектрический ответ фоторецепторного аппарата сетчатки на неструктурированный световой стимул. Поскольку исследование проводится в условиях световой адаптации при включенном в помещении освещении, происходит оценка функционального состояния в основном колбочковой системы сетчатки, в которую входят не только колбочковые фоторецепторы, но и колбочковые биполярные клетки, которые принимают участие в генерации ответа ЭРГ. В динамике оценивали два показателя — магнитуду и фазу (повторяемость).

Из исследования были исключены пациенты с аномалиями рефракции средних и высоких степеней, первичной открытоугольной глаукомой, закрытоугольной глаукомой, измененным витреомакулярным интерфейсом, грубой макулярной патологией (такой как разрывы макулы, эпиретинальный фиброз и др.).

Результаты

При анализе структурных и функциональных изменений в сетчатке пациентов с ДР получены следующие результаты **(табл. 1** — основная группа, **табл. 2** — контрольная группа).

Таблица 1. **Оценка данных ОКТ, ПЭРГ и полнополевых ЭРГ при вероятности *p*=0,950 (95%) для основной группы**
Table 1. **Assessment of OCT, PERG and full-field ERG data with a probability of *p*=0.950 (95%) in the main group**

Показатель	До лечения (1)	Через 1 мес (2)	p_{1-2}	Через 3 мес (3)	p_{1-3}
ПЭРГ:					
Mag 100%, мкВ	0,98 (0,867—1,091)	1,20 (1,008—1,387)	0,044	1,18 (1,033—1,327)	0,028
Mag-D 100%, мкВ	0,52 (0,413—0,623)	0,81 (0,629—0,995)	0,016	0,71 (0,534—0,887)	0,026
Mag-D/Mag 100%	0,52 (0,440—0,605)	0,63 (0,553—0,702)	0,049	0,57 (0,484—0,652)	0,049
Mag 85%, мкВ	0,95 (0,838—1,059)	1,06 (0,933—1,191)	0,036	1,07 (0,968—1,172)	0,032
Mag-D 85%, мкВ	0,48 (0,384—0,569)	0,66 (0,524—0,805)	0,049	0,61 (0,480—0,735)	0,042
Mag-D/Mag 85%	0,51 (0,431—0,592)	0,59 (0,524—0,661)	0,023	0,55 (0,467—0,634)	0,011
Полнополевая ЭРГ:	$\bar{X}$	$\bar{X}$		$\bar{X}$	
магнитуда, мкВ	0,77 (0,718—0,825)	0,85 (0,757—0,934)	0,0472	0,87 (0,785—0,948)	0,0489
фаза, градусы	1,08 (0,962—1,189)	1,14 (1,059—1,226)	0,0489	1,16 (1,062—1,255)	0,0482
Показатели ОКТ, мкм:	$\bar{X}$	$\bar{X}$		$\bar{X}$	
RNFL	41,66 (37,94—45,36)	43,10 (40,01—46,20)	0,028	43,41 (40,24—46,59)	0,048
GCL+	63,69 (60,37—67,01)	61,55 (56,55—66,55)	0,049	65,79 (62,13—69,46)	0,048
GCL++	105,45 (99,07—111,83)	106,76 (101,04—112,47)	0,031	109,14 (102,95—115,33)	0,047

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде выборочных средних $\bar{X}$ и доверительных интервалов (ДИ); *p* — значимость различий между показателями в разные сроки наблюдения.

Таблица 2. **Оценка данных ОКТ, ПЭРГ и полнополевой ЭРГ при вероятности *p*=0,950 (95%) для контрольной группы**
Table 2. **Assessment of OCT, PERG and full-field ERG data with a probability of *p*=0.950 (95%) in the control group**

Показатель	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес
ПЭРГ:	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$
Mag 100%, мкВ	1,27 (1,155—1,387)	1,26 (1,145—1,380)	1,26 (1,145—1,372)
Mag-D 100%, мкВ	0,97 (0,822—1,118)	0,97 (0,821—1,121)	0,97 (0,829—1,121)
Mag-D/Mag 100%	0,75 (0,672—0,830)	0,75 (0,670—0,822)	0,75 (0,673—0,819)
Mag 85%, мкВ	1,20 (1,078—1,319)	1,19 (1,077—1,309)	1,18 (1,065—1,289)
Mag-D 85%, мкВ	0,84 (0,698—0,983)	0,82 (0,683—0,950)	0,81 (0,677—0,939)
Mag-D/Mag 85%	0,70 (0,613—0,780)	0,68 (0,596—0,764)	0,68 (0,596—0,767)
Полнополевая ЭРГ:	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$
магнитуда, мкВ	0,91 (0,852—0,973)	0,92 (0,831—1,009)	0,88 (0,817—0,940)
фаза, градусы	1,35 (1,264—1,434)	1,34 (1,248—1,426)	1,32 (1,236—1,404)
Показатели ОКТ, мкм:	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$
RNFL	38,43 (36,737—40,120)	38,31 (36,663—39,952)	38,07 (36,207—39,936)
GCL+	65,04 (62,840—67,232)	64,50 (62,183—66,817)	63,43 (61,235—65,662)
GCL++	103,46 (100,373—106,556)	102,81 (99,623—105,992)	101,50 (98,625—104,375)

Анализ результатов исследования показателей ОКТ сетчатки пациентов с ДР основной и контрольной групп. В основной группе пациентов при исследовании динамики параметров, составляющих ганглиозный комплекс сетчатки (GCL+, GCL++, RNFL), отмечена устойчивая тенденция не просто стабильности, но и достоверного увеличения его толщины: в начале исследования — 105,45 (99,07—111,83) мкм, к концу исследования (к 3-му месяцу) — 109,14 (102,95—115,33) мкм (*p*=0,047) **(рис. 1)**.

Это совершенно неожиданный факт, требующий аналитического участия и соответствующего объяснения.

В контрольной группе отмечалось монотонное уменьшение толщины ганглиозного комплекса сетчатки на всем протяжении исследования.

Анализ результатов ЭФИ функциональных показателей сетчатки пациентов с ДР основной и контрольной групп. Результаты исследования ПЭРГ. Согласно данным, представленным в **табл. 1, 2**, в основной группе пациентов (с включением в лечение препарата «Ретиналамин») по всем показателям, отражающим функциональную активность ГКС, обнаружены статистически значимые изменения в сторону увеличения функциональных показателей. Значения всех основных показателей ПЭРГ (Mag, Mag-D и Mag-D/Mag) через месяц от начала лечения значимо увеличились **(см. табл. 1)** и оставались стабильным на протяжении 3 мес наблюдения. Как известно, более чувствительным ПЭРГ-исследованием функции ганглиозных клеток является исследование с 85% контрастностью стимула. Особое внимание обращает на себя показатель отношения Mag-D/Mag, свидетельствующий о положительной динамике лечения и раньше всего реагирующий на происходящие изменения.

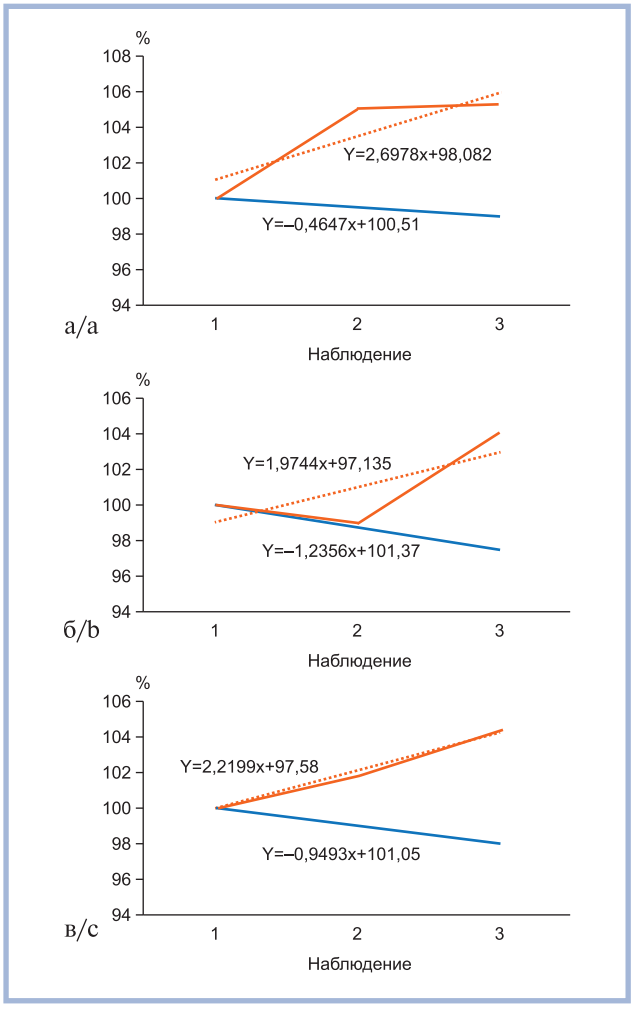


Рис. 1. **Динамика параметров ОКТ в процентах к начальному уровню (темпы роста).**

а — слой нервных волокон RNFL; б — GCL+; в — GCL++. Синяя линия — группа контроля, оранжевая линия — основная группа (здесь и на рис. 2, 3).

Fig. 1. **Changes in OCT parameters in percentage relative to the baseline (growth rates).**

a — RNFL layer; b — GCL+; c — GCL++. The blue line represents the control group, the orange line represents the main group (here and in Figs. 2, 3).

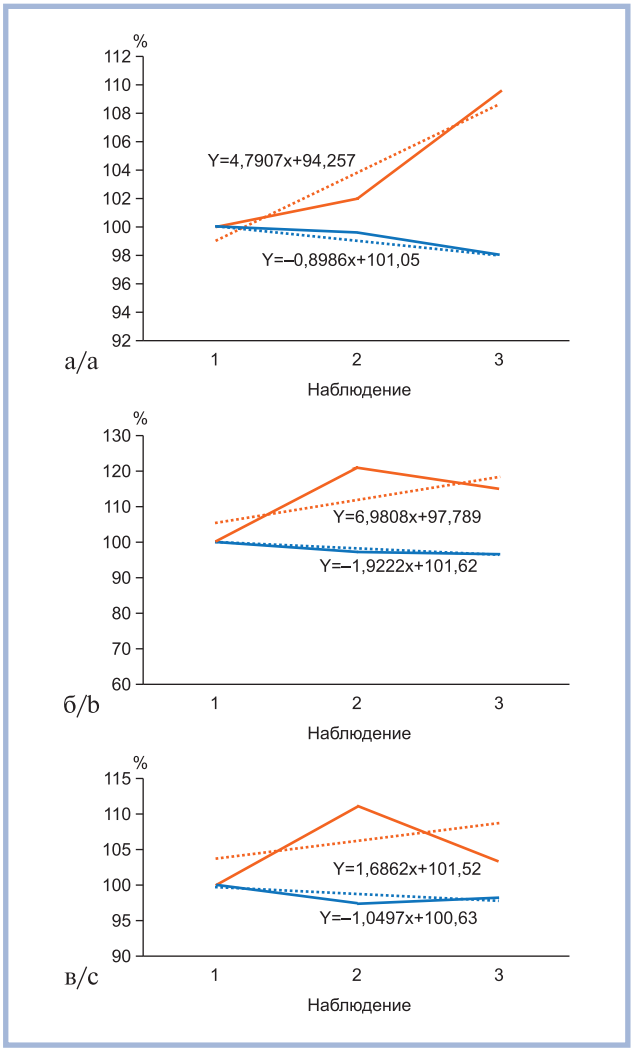


Рис. 2. **Динамика показателей ПЭРГ при яркости стимула 85% в процентах к начальному уровню (темпы роста).**

а — Mag 85%; б — Mag-D 85%, в — Mag-D/Mag 85%.

Fig. 2. **Changes in PERG indicators at 85% contrast in percentage relative to the baseline (growth rates).**

a — Mag 85%; b — Mag-D 85%; c — Mag-D/Mag 85%.

При этом в группе контроля значения всех основных показателей ПЭРГ достоверно снижались из месяца в месяц на протяжении всего 3-месячного периода наблюдения, демонстрируя незначительное угнетение функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки **(рис. 2)**.

ПЭРГ показала устойчивую положительную динамику в основной группе (с использованием пептидного регулятора «Ретиналамин»).

Более чувствительное ПЭРГ-исследование функции ганглиозных клеток с 85% контрастностью в основной группе показало увеличение значений Mag к 3-му месяцу от начала лечения.

В контрольной группе значения Mag были стабильны в течение 3 мес наблюдения.

Значения Mag-D в основной группе увеличивались к 1-му месяцу после начала лечения и несколько снижались к 3-му месяцу, однако оставались выше, чем до лечения, сохраняя положительный тренд.

Коэффициент Mag-D/Mag также увеличивался в основной группе к 1-му месяцу после лечения «Ретиналамином, однако он имел некоторую тенденцию к снижению к 3-му месяцу как самый чувствительный из всех показателей.

В группе контроля наблюдалось некоторое снижение показателя Mag-D/Mag при 85% контрастности.

Результаты исследования полнополевой ЭРГ. В основной группе (с использованием «Ретиналамина») обнаружено неизменно достоверное **(см. табл. 1)** улучшение показателей магнитуды и фазы, отражающих функцию колбочкового аппарата сетчатки. Этот факт сам по себе важен, поскольку указывает на вовлечение в диабетическую патологию не только внутренней сетчатки, но и самых наружных ее отделов,

ответственных за генерацию электрического потенциала зрительного ощущения **(рис. 3)**.

При анализе показателей полнополевой ЭРГ обеих групп пациентов было выявлено, что значение магнитуды в основной группе (получившей лечение препаратом «Ретиналамин»), имели тенденцию к улучшению уже к 1-му месяцу после курса лечения и продолжали улучшаться в динамике вплоть до 3-го месяца наблюдений. В противоположность этому, в группе контроля отчетливо определяется тенденция к некоторому снижению магнитуды на протяжении 3-месячного периода наблюдений.

При анализе показателя повторяемости (фазы) можно также видеть тренд к постепенному увеличению этого показателя в основной группе и отчетливую тенденцию к его снижению в группе контроля к 3-му месяцу.

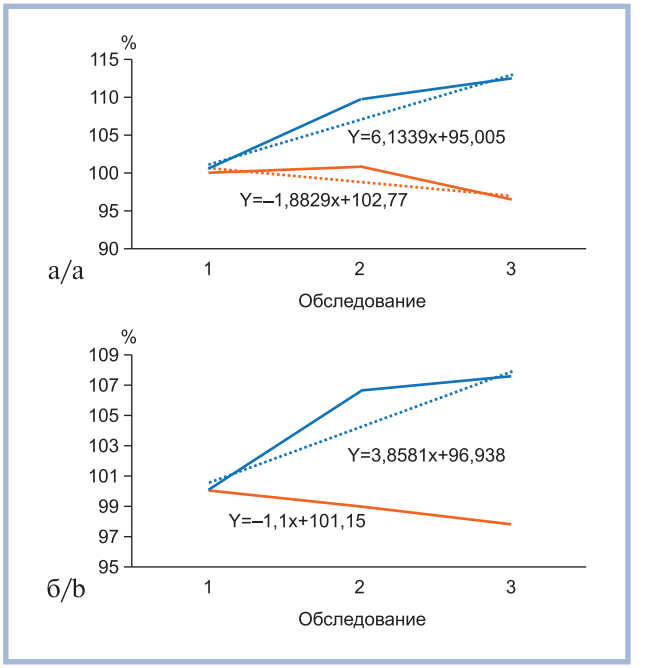


Рис. 3. **Динамика параметров полнополевой (флеш) ЭРГ в процентах к начальному уровню (темпы роста).**

а — магнитуда; б — фаза.

Fig. 3. **Changes in full-field flash ERG parameters in percentage relative to the baseline (growth rates).**

a — magnitude; b — phase.

Обсуждение

Одной из главных задач исследования был поиск признаков ретинального структурно-функционального единства в обеспечении нейроретинопротекции ДР, поскольку основной биологический принцип определяет, что не может быть расстройства функции органа, ткани без расстройств структуры и, наоборот, не может быть повреждения структуры без функциональных потерь.

В нашем исследовании в основной группе (с применением «Ретиналамина») с помощью самого современного объективного метода ЭФИ Diopsys было обнаружено достоверное улучшение активности ганглиозных клеток от месяца к месяцу наблюдений. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку функциональность обычно связывают с количеством функционирующих клеток; во всяком случае, снижение функциональной активности напрямую принято объяснять потерей клеток. Глядя на проблему с этих позиций, можно было бы ожидать усиления функциональной активности как следствия увеличения клеточной массы сетчатки, но ремоделирующего влияния «Ретиналамина» на структуру сетчатки в предыдущих исследованиях отмечено не было. Вместе с тем принято считать, что часть ганглиозных клеток при ДР находится в состоянии парабиоза, что даже считается временным окном для использования нейропротекции [27]. Поэтому, вероятно, можно было бы объяснить эффект увеличения функциональной активности сетчатки способностью «Ретиналамина» через протекцию нейроцитов, находившихся в парабиозе, активизировать ганглиозные клетки и тем самым осуществлять прирост функциональных способностей в виде увеличения магнитуды. Однако мы провели ОКТ-исследование ганглиозного комплекса, включающее в себя количественную оценку RNFL (аксоны ганглиозных клеток), GCL+ (тела ганглиозных клеток с дендритами), GCL++ (тела ганглиозных клеток с аксонами и дендритами): было обнаружено, что, по сравнению со стартовыми позициями ОКТ-критериев ганглиозного комплекса, на 1-м и 3-м месяце использования «Ретиналамина» толщина всех трех слоев изучаемого в исследовании комплекса достоверно увеличилась. И хотя увеличение толщины оказалось невелико (всего в среднем на 5 мкм), оно было статистически значимым (p=0,047). Учитывая, что исследовались специфические нейрональные структуры сетчатки, и всего в течение 3 мес, трудно было ожидать серьезного структурного прироста, но тенденция обозначилась и наверняка потребует дополнительного изучения. Так или иначе, пусть и небольшой количественно, но важный с точки зрения структурно-функционального единства (коэффициент корреляции между магнитудой и RNFL 0,68), структурный прирост объективно совпал по месту и времени с усилением функционального ответа сетчатки на ретинопротекторное воздействие пептидного регулятора «Ретинамина». Таким образом, обнаруженное взаимодействие ретинальной структуры и функции в своей нейропротективной эффективности оказалось направленным не только на защиту от патологического болезнеобразующего фактора гипергликемии, но и на частичное структурно-функциональное восстановление. Это выводит применение пептидного биорегулятора «Ретиналамина» на более широкий уровень, практически на весь континуум ДР: от самого начала заболевания в условиях преретинопатии или ней-

родегенеративной стадии, а также непролиферативной стадии ДР до финальных стадий — в качестве средства борьбы за каждый ретинальный нейроцит.

Еще одним важным результатом исследования ретинопротекторных свойств «Ретиналамина» явилось обнаружение тесной функциональной связи между реакциями внутренней и наружной сетчатки на лечение ДР препаратом «Ретиналамин». В ходе динамического наблюдения основной группы по сравнению с контрольной было обнаружено значимое увеличение всех трех показателей ПЭРГ в динамике всего квартального периода наблюдения — от старта до финиша в конце 3-го месяца. Точно такая же реакция улучшения функциональности в ответ на лечение препаратом «Ретиналамин» была зафиксирована при проведении полнопольевой ЭРГ, отражающей, как известно, функцию фоторецепторов, которые также подвергаются изменениям при СД [28]. В контрольной группе в обоих исследованиях, наоборот, была отмечена отрицательная динамика функциональной активности.

Корреляционный анализ показал высокие значения коэффициента корреляции между магнитудами ПЭРГ и полнопольевой ЭРГ (0,74), что указывает на тесную функциональную связь между внутренней и наружной сетчаткой в условиях диабетической патологии. Здесь следует отметить патогенетическое значение полученных данных. Дело в том, что клинические проявления ДР принято связывать исключительно с патологией внутренней сетчатки, прежде всего с ее сосудистым содержимым, начиная с микроаневризм, новообразованных сосудов, микрокровоизлияний, ишемических фокусов, участков экссудации, пролиферации, а в последующем гемофтальма и других тяжелых осложнений. Вместе с тем в настоящее время все больше внимания уделяется нейрональному вектору в патогенезе ДР. С этих позиций в сетчатке можно выделить два архитектонически полярных нейрона: I нейрон, представленный фоторецепторами, генерирующими электрический потенциал, и III нейрон, представленный ганглиозными клетками, которые эти электрические потенциалы собирают и формируют зрительный потенциал для отправки в центральное представительство зрительного анализатора. Клиническая картина расстройства I нейрона представлена характерной ретинальной симптоматикой, имеющей отношение к генерации электрического потенциала и никак не связанной с сосудистыми проблемами, такими как нарушение темновой адаптации, расстройство цветоощущения и контрастной чувствительности, на которые нередко жалуются больные ДР.

Более того, ранее в двух исследованиях были получены прямые доказательства дисфункции фоторецепторов на ранних стадиях ДР, которые показали снижение контрастности и цветочувствительности у пациентов с диабетом без ретинопатии. Впоследствии нарушения трансдукции фоторецепторов у пациентов с ранней ДР были обнаружены с помощью полнопольевой ЭРГ. Исследование данных мультифокальной ЭРГ подтвердило наличие функциональных изменений даже на доклинической стадии ДР, хотя и при наличии измененного поверхностного капиллярного сплетения [29, 30]. Клиническая картина расстройства III нейрона представлена нейродегенерацией ганглиозных клеток и их аксонов в виде широкого спектра расстройств функций органа зрения.

Заключение

Итак, факт вовлечения в ДР практически всех трех нейронов сетчатки может изменить наши представления о ранней диагностике и мониторинге этого заболевания, которые должны опираться на присутствие болезнеобразующего фактора — гипергликемии и на актуализацию поиска объективных признаков нейронального поражения сетчатки с помощью ЭФИ: амплитуды или магнитуды ПЭРГ и полнопольевой ЭРГ, их зависимости от уровня сахара в крови с учетом динамики наблюдения, а также через ОКТ-исследование толщины ганглиозного комплекса в динамике. Очевидно, следует учитывать также жалобы пациентов на характерную ретинальную симптоматику, связанную с расстройством деятельности фоторецепторов и ганглиозных клеток.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: А.М., В.С.
Сбор и обработка материала: А.М., Ю.М.
Написание текста: А.М., В.С.
Редактирование: А.М., В.С.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):998-1003. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)96025-0
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35-46. Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46 (In Russ.). https://doi.org/10.14341/probl12458
3. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Sep-Oct;60(5):428-431. https://doi.org/10.4103/0301-4738.100542

4. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2:17. https://doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2
5. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, Aiello LM; Joslin Vision Network Research Team. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001 Mar;108(3):572-585. https://doi.org/10.1016/s0161-6420 (00)00604-7
6. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Oct;96(10):1285-1290. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302005
7. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783-791. https://doi.org/10.1172/JCI2425
8. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007 Nov;30(11):2902-2908. https://doi.org/10.2337/dc07-0332
9. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, Masmiquel L, Navarro A, García-Arumí J, Simó R. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2633-2641. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1548-8
10. Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, Channa R. Retinal Neurodegeneration as an Early Manifestation of Diabetic Eye Disease and Potential Neuroprotective Therapies. *Curr Diab Rep*. 2019 Feb 26;19(4):17. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1134-5
11. Jackson GR, Barber AJ. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2010 Oct;10(5):380-384. https://doi.org/10.1007/s11892-010-0132-4
12. Wolff BE, Bearse MA Jr, Schneck ME, Dhamdhere K, Harrison WW, Barez S, Adams AJ. Color vision and neuroretinal function in diabetes. *Doc Ophthalmol*. 2015 Apr;130(2):131-139. https://doi.org/10.1007/s10633-014-9476-4
13. Trento M, Durando O, Lavecchia S, Charrier L, Cavallo F, Costa MA, Hernández C, Simó R, Porta M; EUROCONDOR trial investigators. Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the EUROCONDOR trial. *Endocrine*. 2017 Jul;57(1):83-88. https://doi.org/10.1007/s12020-016-1097-0
14. Midena E, Segato T, Giuliano M, Zucchetto M. Macular recovery function (nyctometry) in diabetics without and with early retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1990 Feb;74(2):106-108. https://doi.org/10.1136/bjo.74.2.106
15. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med*. 1995 Jul;1(5):527-534.
16. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep;45(9):3330-3336. https://doi.org/10.1167/iovs.04-0247
17. McVicar CM, Hamilton R, Colhoun LM, Gardiner TA, Brines M, Cerami A, Stitt AW. Intervention with an erythropoietin-derived peptide protects against neuroglial and vascular degeneration during diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):2995-3005. https://doi.org/10.2337/db11-0026
18. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathyA clinical update. *Diabetologia*. 2002 Dec;45(12):1617-1634. https://doi.org/10.1007/s00125-002-0990-7
19. Разумовский М.И., Павлюченко К.М., Разумовская А.М. Отдаленные результаты лечения дистрофических заболевание сетчатки пептидными биорегуляторами. *Офтальмология*. 2015;12(2):43-47. Razumovskiy MI, Pavlyuchenko KM, Razumovskaya AM. Long-term outcomes of retinal degenerative disorded treatment with peptide bioregulators. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):43-47 (In Russ.). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-43-47
20. Ланда И.В., Таскина Е.С., Харинцева С.В. Эффективность применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;(4):98-106. Landa IV, Taskina ES, Kharintseva SV. Efficacy of Retinalamin in various ophthalmological diseases. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022;(4):98-106 (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_98
21. Страхов В.В., Егоров Е.А., Еричев В.П., Ярцев А.В., Петров С.Ю., Дорофеев Д.А. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):58-66. Strakhov VV, Egorov EA, Erichev VP, Yartsev AV, Petrov SYu, Dorofeev DA. The influence of long-term retinal protective therapy on glaucoma progression according to structural and functional tests. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):58-66 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202013605158
22. Борзунов О.И. Коротких С.А. Особенности офтальмонейропротекции у пациентов с открытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2014;11(1):66-72. Borzunov OI, Korotkikh SA. Features of ophthalmoneuroprotection in patients with open-angle glaucoma in combination with diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2014;11(1):66-72 (In Russ.). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-66-72
23. Малышев А.В., Янченко С.В., Саверская Е.Н., Тешаев Ш.Ж., Авезова М.Р., Абдурахмонова И.И., Саидова Н. Диабетическая ретинопатия: возможности и перспективы ретинопротекции. *Офтальмология*. 2024;21(2):256-263. Malyshev AV, Yanchenko SV, Saverskaya EN, Teshaev ShJ, Avezova MR, Abdurahmonova II, Saidova N. Diabetic Retinopathy: Possibilities and Prospects for Retinoprotection. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(2):256-263 (In Russ.). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-256-263
24. Сабирова Д.Б., Тулакова Г.Э., Эргашева Д.С Комплексное лечение диабетической макулопатии путем применения пептидного биорегулятора «Ретиналамин» и лазеркоагуляции сетчатки. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2017;(2):114-116. Sabirova DB, Tulakova GE, Ergasheva DS. The complex treatment of diabetic maculopathy using peptid bioregulator (Retinalamin) and lasercoagulation. *Point of view. East-West*. 2017;(2):114-116 (In Russ.).
25. Азнабаев Б.М. Габдрахманова А.Ф., Мухамадеев Т.Р., Галлямова Г.Р., Александров А.А. Офтальмонейропротекция при непролиферативной диабетической ретинопатии и гемодинамика глаза. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;14(2):71-76. Aznabaev BM, Gabdrahmanova AF, Muhamadeev TR, Gallyamova GR, Alexandrov AA. Ophthalmoneuroprotection in nonproliferative diabetic retinopathy and eye hemodynamics. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2014;14(2):71-76 (In Russ.).
26. Малахова А.И., Страхов В.В., Ковалева Ю.Д., Малахова Ю.А. Объективный функциональный контроль ретинопротекторного лечения диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2024;140(1):45-56. Malakhova AI, Strakhov VV, Kovaleva YD, Malakhova YA. Objective functional monitoring of retinoprotective treatment in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2024;140(1):45-56 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202414001145
27. Fry LE, Fahy E, Chrysostomou V, Hui F, Tang J, van Wijngaarden P, Petrou S, Crowston JG. The coma in glaucoma: Retinal ganglion cell dysfunction and recovery. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:77-92. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.001
28. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy-An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 13;10:843. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00843
29. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1986 Feb;104(2):225-228. https://doi.org/10.1001/archopht.1986.01050140079024
30. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1988 May;95(5):693-698. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33125-8

Поступила 20.08.2024
Received 20.08.2024
Принята в печать 11.09.2024
Accepted 11.09.2024