

Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки: требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза



В.И. Котелин



М.О. Кириллова



М.В. Зуева



И.В. Цапенко



А.Н. Журавлева



О.А. Ниселева



А.М. Бессмертный

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3):398–406

Цель: оценить возможность регистрации фотопического негативного ответа (ФНО) без дилатации зрачка у здоровых лиц для определения дисфункции нейронов внутренней сетчатки. **Методы.** Обследовано 12 здоровых лиц (23 глаза) в возрасте от 24 до 40 лет. Аномалии рефракции не превышали 0,5 диоптрии. ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, записываемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м²) с помощью прибора RETIport/scan21. Сначала ЭРГ регистрировали с естественным диаметром зрачка ($3,5 \pm 0,2$ мм), затем запись повторяли после медикаментозного мидриаза (средний размер зрачка $8,7 \pm 0,1$ мм). **Результаты.** В глазах с физиологической величиной зрачка, по сравнению с медикаментозным мидриазом, значительно снижается амплитуда ФНО в ЭРГ на самый слабый стимул (0,375 кд·с/м²). Влияние размера зрачка на ФНО практически отсутствует в ответах на вспышки средней интенсивности. Этот феномен может быть связан с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка, влияние которого максимально в ответах на слабые вспышки. В ЭРГ на стимул максимальной яркости (3,0 кд·с/м²) имеются различия в амплитуде b-волны и ФНО, рассчитанной от пика b-волны, которые могут отражать уменьшение числа стимулируемых фоторецепторов при гангфельд стимуляции сетчатки, когда зрачок не расширен. **Заключение.** Влияние размера зрачка на параметры ФНО наиболее значительно в ЭРГ при минимальной силе вспышки и снижается в ответах на вспышки большей яркости. При необходимости записи ЭРГ без медикаментозного мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, рекомендуется ограничить протокол оценки ФНО от изолинии в фотопической ЭРГ на максимальные вспышки света и использовать относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b.

Ключевые слова: фотопический негативный ответ, электроретинография, ширина зрачка

Для цитирования: Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н., Ниселева О.А., Бессмертный А.М. 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. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>

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

Конфликт интересов отсутствует



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

V.I. Hotelin, M.O. Kirillova, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, A.N. Zhuravleva, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):398–406

Purpose: To evaluate the possibility of registration of the photopic negative response (PhNR) without pupil dilatation in healthy individuals to determine the dysfunction of neurons of the inner retina. **Methods:** 12 healthy persons (23 eyes) aged 24 to 40 years were examined. Refraction anomalies did not exceed 0.5 diopters. A PhNR was evaluated in photopic ERGs recorded on a blue background with red flashes of four intensities (0.375, 0.75, 1.5, 3.0 cd·s/m²) using the RETIport/scan21 (Roland Consult). First, ERG was recorded with the natural pupil (3.5 ± 0.2 mm). Then, the recording was repeated after drug mydriasis (average pupil size 8.7 ± 0.1 mm). **Results.** In eyes with natural pupil width, in comparison with drug mydriasis, PhNR amplitudes in responses to weakest stimuli (0.375 cd·s/m²) were significantly reduced. The effect of pupil size on the PhNR amplitude from a baseline was virtually absent in responses to higher strength flashes. This phenomenon can be associated with an irregular distribution of light over the retina with small pupil size, the effect of which is maximal in responses to weak flashes. For the maximal brightness stimuli (3.0 cd·s/m²), differences were found between groups of non-dilated and dilated pupils in the amplitudes of the b-wave and PhNR from the b-peak, which may reflect a decrease in the number of stimulated photoreceptors during ganzfeld stimulation when the pupil is not dilated. **Conclusion.** The effect of pupil size on the parameters of the PhNR was most significant in the ERG with minimal flash strength and it decreases in responses to flashes of higher brightness. If it is necessary to record the ERG without drug mydriasis, especially in screening studies, it is recommended to limit the protocol to estimate the PhNR from a baseline in responses to maximal flashes, and use the relative parameter — the amplitude ratio of PhNR/b.

Keywords: photopic negative response, electroretinography, pupil width

For citation: Hotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. 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. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Фотопический негативный ответ (ФНО) представляет собой медленную корнеонегативную волну, следующую в фотопической ЭРГ после b-волны (на ее заднем фронте). ФНО отражает генерализованную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов [1, 2], его амплитуда может снижаться на ранних стадиях заболеваний, ассоциированных с поражением внутренних отделов сетчатки, включая глаукому и другие формы оптической нейропатии. Запись ФНО рекомендуется использовать при тестировании пациентов, у которых целостность внутренней сетчатки и, в частности, передача сигналов ГКС и их аксонами в мозг могут быть нарушены из-за патологии как самих ГКС, так и зрительного нерва или из-за ограничения синаптических входов в ганглиозные клетки [3]. Последнее может быть связано с патологией нейронов, расположенных в сетчатке дистальнее ГКС, или с нарушением синаптической передачи во внутреннем ядерном слое и структуры ретинальных нейронных цепей.

ФНО сильно ослабляется в глазах животных с экспериментально индуцированной глаукомой, а также при интравитреальной инъекции тетродотоксина [2], блокатора ответов нейронов, обладающих спайковой (импульсной)

активностью. К генераторам спайков относятся прежде всего ГКС и их аксоны, но также известен подтип спайковых амакриновых клеток, которые вносят свой вклад в ФНО [4–9]. Медленная динамика ФНО повышает вероятность того, что этот ответ может быть также опосредован глией, что впервые предположили Viswanathan S. и соавт. [1, 2]. Впоследствии было подтверждено, что аномальная активность калиевых (K⁺) каналов и дисфункция нейроглии сетчатки отражаются в ФНО [10]. Генерация медленного потенциала ФНО может быть связана с калиевыми токами клеток Мюллера, которые удаляют избыточный K⁺, высвобождаемый во внеклеточное пространство при активации ГКС [11].

Стандарты международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV) регламентируют условия и протоколы регистрации всех скотопических и фотопических видов электроретинограммы (ЭРГ) [12]. Стандарт ISCEV рекомендует полностью расширять зрачки перед записью ЭРГ, чтобы стандартизировать их размеры и исключить какие-либо влияния изменений размера зрачка на результаты, а также для максимизации стимулируемой области сетчатки и сравнимости данных между лабораториями [13]. Основная цель расширения зрачка во время записи ганцфельд ЭРГ состоит в том, чтобы обеспечить равную освещенность сетчатки

V.I. Hotelin, M.O. Kirillova, M.V. Zueva, I. V. Tsapenko, A.N. Zhuravleva, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny

Contact information: Zueva Marina Vladimirovna visionlab@yandex.ru

Photopic Negative Response for Testing the Function of Inner Retina: Registration Requirements...

при всех условиях электроретинографии и обеспечить высокую амплитуду ответа [14].

Запись ЭРГ в условиях мидриаза гарантирует стабильность и надежность измерений. Однако нередко существует необходимость регистрации электрофизиологических параметров при естественном диаметре зрачка, например при невозможности его медикаментозной дилатации. Медикаментозного мидриаза невозможно добиться у пациентов с задними синехиями, сенильным миозом. Ряду пациентов с глаукомой противопоказано расширение зрачка, при этом некоторые из них инстиллируют миотики. Пациентам со зрачковыми интраокулярными линзами также противопоказано использование мидриатиков. Когда электрофизиологические исследования (ЭФИ) проводятся непосредственно в предоперационном периоде, медикаментозный мидриаз нежелателен, так как он может негативно повлиять на ход предстоящего оперативного вмешательства. Помимо этого, он нецелесообразен, если ЭФИ проводится перед выполнением других диагностических тестов, не позволяющих производить исследования с дилатацией зрачков. Важно отметить, что мидриатики нельзя использовать и у людей с аллергическими реакциями на них [15].

Стоит также обратить внимание на этическую сторону вопроса: здоровым лицам не рекомендуется проводить относительно инвазивные методы с использованием инстилляций мидриатиков, что на длительное время снижает уровень зрительного комфорта. Эта этическая проблема может быть особенно актуальной при скрининговых обследованиях с целью выявления доклинической стадии заболевания, например глаукомы, которые должны проводиться в условиях, максимально исключающих дискомфорт и любые риски.

Ниже мы обсуждаем единичные представленные в литературе исследования по влиянию на разные виды ганцфельд ЭРГ в глазах без медикаментозного мидриаза. Однако в настоящее время исследований ФНО в фотопической ЭРГ при естественном диаметре зрачка в литературе не представлено.

Целью нашего исследования было проанализировать возможность регистрации ФНО по стандартам ISCEV без дилатации зрачка у здоровых лиц и ее информативность для определения дисфункции нейронов внутренней сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 12 здоровых добровольцев (23 глаза). Средний возраст исследуемых составил 29 лет (от 24 до 40), максимально скорректированная острота зрения 0,9–1,0. Аномалии рефракции не превышали 0,5 диоптрии, сопутствующие нарушения зрительной системы отсутствовали. Сначала запись ЭРГ выполняли для обоих глаз с физиологическим диаметром зрачка ($3,5 \pm 0,2$ мм). Затем в течение того же дня запись повторяли после медикаментозного мидриаза. Некоторые данные (с недостаточно высоким качеством записи) были исключены

из анализа. Статистический анализ выполняли при сравнении двух групп данных, полученных при естественной ширине зрачка (20 глаз) и в условиях медикаментозного мидриаза с применением инстилляций раствора тропикамида 1,0 % и фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % (22 глаза). Естественный диаметр зрачка перед исследованием у разных участников составлял 3–4 мм (в среднем $3,5 \pm 0,2$ мм). В процессе световой адаптации зрачок сужался в среднем до $3,1 \pm 0,1$ мм. После медицинского мидриаза диаметр зрачка составлял в среднем $8,7 \pm 0,1$ мм и практически не изменялся в процессе исследования.

Электрофизиологические исследования проводили с помощью диагностической системы RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, регистрируемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м²) по протоколам, рекомендуемым международными стандартами ISCEV [3, 12]. Интервал между вспышками составлял 1 с. Предварительно глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 минут. Для регистрации фотопической ЭРГ в качестве активного применяли роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (HK-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливали в нижнем конъюнктивальном своде, референтные — фиксировали на висках, заземляющий — на мочке уха. На референтный и заземляющий электроды накладывали электропроводящую пасту. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжиривали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение ФНО у здоровых лиц при дилатации и естественной ширине зрачка

Тест Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk test) в нашем исследовании показал наличие выборок с распределением отличным от нормального, поэтому был выбран непараметрический метод обработки количественных данных по критерию Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Статистическую обработку материала проводили в программе Statistica 13.5 (StatSoft, США). Прежде чем анализировать параметры ФНО при записи ЭРГ с естественным диаметром зрачка и медицинским мидриазом, было выполнено сравнение данных, полученных от левого и правого глаз здоровых лиц, чтобы оценить возможность объединения в последующем анализе данных ЭРГ, полученных от обоих глаз. В этом разделе работы отличия считались найденными при уровне статистической значимости меньшей 0,05. В результате проведенного анализа ни для одного показателя не обнаружено статистически значимых отличий между их значениями в ЭРГ для левого и правого глаза испытуемых. Учитывая это, при дальнейшем статистическом анализе все показатели обрабатывали вместе для обоих

глаз и результаты сравнивали для данных, полученных в ЭРГ с естественным и дилатированным зрачком. В таблицах указан уровень статистической значимости (точное значение p). При использовании уровня значимости p больше 0,01 ($p < 0,05$) различия между группами данных, полученных с узким и широким зрачком, считали не значимыми. В соответствии с этим для оценки тонких различий мы принимали отличия между выборками статистически значимыми при уровне $p < 0,01$ (табл.).

Для большинства сравниваемых параметров ФНО (в 14 из 20) в ЭРГ на вспышки с яркостью 0,75 и 1,5 кд-с/м² статистически значимых различий не было найдено. Наибольшая асимметрия в группах сравнения обнаружена для амплитуды ФНО, полученной в ответах на стимулы с минимальной интенсивностью 0,375 кд-с/м². Для средне-ярких стимулов (0,75 и 1,5 кд-с/м²) статистически значимые различия для амплитуды b-волны и ФНО между выборками практически отсутствовали. Исключение

Таблица. Параметры ФНО в ЭРГ с физиологическим диаметром зрачка и медикаментозным мидриазом

Table. TNF parameters in ERG with physiological pupil diameter and drug mydriasis

Сила вспышки 0,375 кд-с/м² (Stimulus strength 0,375 cd-s/m²)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное <i>p</i> Exact <i>p</i>
L, ФНО L, PhNR	N	67,22	67,50	62,80	72,50	65,35	68,55	2,26	0,448
	D	65,14	65,20	55,50	74,00	63,10	67,80	4,53	
b-волна b-wave	N	15,05	14,60	7,00	25,30	12,20	17,90	4,78	0,367
	D	17,49	16,40	7,57	37,40	12,80	20,20	7,06	
*ФНО-b PhNR-b	N	16,39	14,40	8,90	28,50	11,80	22,50	6,34	0,001
	D	26,35	24,40	12,30	49,30	19,00	30,40	10,19	
*ФНО/b PhNR/b	N	1,22	1,24	0,69	1,59	1,03	1,46	0,27	0,003
	D	1,58	1,49	1,07	2,92	1,30	1,72	0,41	
*ФНО-Z PhNR-Z	N	10,24	8,30	4,70	20,00	7,10	13,60	4,86	0,001
	D	18,39	15,30	10,00	40,60	11,57	22,40	8,95	
Сила вспышки 0,75 кд-с/м² (Stimulus strength 0,75 cd-s/m²)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное <i>p</i> Exact <i>p</i>
*L, ФНО L, PhNR	N	67,71	67,80	63,70	75,70	65,50	69,15	2,76	0,004
	D	64,25	65,20	55,80	78,40	60,50	66,30	5,20	
b-волна b-wave	N	37,76	37,50	20,40	57,20	32,60	43,80	9,51	0.058
	D	32,79	29,60	16,50	62,80	26,70	36,50	11,36	
ФНО-b PhNR-b	N	45,84	41,80	25,80	67,20	33,00	62,00	14,21	0.715
	D	43,01	42,70	28,20	65,80	35,10	47,50	9,78	
ФНО/b PhNR/b	N	1,13	1,16	0,85	1,57	0,97	1,24	0,19	0.093
	D	1,32	1,30	0,68	2,00	1,07	1,65	0,39	
ФНО-Z PhNR-Z	N	16,78	15,60	11,20	26,40	13,40	18,20	4,61	0.149
	D	20,52	18,55	10,20	38,90	16,00	25,40	7,70	
Сила вспышки 1,5 кд-с/м² (Stimulus strength 1,5 cd-s/m²)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное <i>p</i> Exact <i>p</i>
L, ФНО L, PhNR	N	67,62	67,35	60,20	74,90	66,60	68,10	2,97	0.063
	D	65,63	65,35	56,90	77,20	63,15	67,65	4,97	
b-волна b-wave	N	36,36	37,20	14,50	57,40	30,50	44,30	10,33	0.988
	D	40,32	36,10	24,10	88,70	31,75	40,70	16,20	
ФНО-b PhNR-b	N	41,94	39,35	19,60	65,50	33,10	52,50	13,95	0.219
	D	46,14	45,25	32,60	73,30	41,20	48,90	8,82	
ФНО/b PhNR/b	N	1,21	1,24	0,94	1,46	1,09	1,37	0,16	0.694
	D	1,21	1,22	0,57	1,49	1,12	1,34	0,21	
ФНО-Z PhNR-Z	N	18,28	16,85	10,80	29,60	13,60	21,70	5,58	0.260
	D	20,46	20,60	10,60	38,50	16,00	23,80	6,37	

Продолжение таблицы

Сила вспышки 3,0 кд-с/м ² (Stimulus strength 3,0 cd-s/m ²)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное p Exact p
*L, ФНО L, PhNR	N	67,285	66,75	62,80	74,60	65,35	69,00	2,82	0.008
	D	64,165	65,10	55,80	75,40	60,80	66,45	4,58	
*b-волна b-wave	N	73,59	78,2000	34,90	96,20	66,33	84,25	17,15	0.001
	D	53,17	61,60	40,30	77,30	47,25	57,35	9,79	
*ФНО-b PhNR-b	N	81,09	86,75	48,00	99,40	76,43	89,05	15,17	0.001
	D	62,55	50,90	48,70	79,50	60,65	64,65	7,53	
ФНО/b PhNR/b	N	1,13	1,16	0,90	1,38	1,06	1,21	0,13	0.086
	D	1,19	1,22	0,80	1,45	1,13	1,28	0,15	
ФНО-Z PhNR-Z	N	25,05	25,20	16,40	37,00	19,40	30,90	6,66	0.650
	D	25,55	25,80	16,30	34,50	23,00	27,30	4,97	

* Отличия статистически значимы: $p < 0,01$ (тест Манна — Уитни). N — естественный диаметр зрачка; D — дилатированный зрачок; L, ФНО — пиковая латентность ФНО, мс; b-волна — амплитуда b-волны, мкВ; ФНО-b — амплитуда ФНО от пика b-волны, мкВ; ФНО/b — индекс ФНО, мкВ: амплитудное отношение ФНО-b к b-волне, относит. ед.; ФНО-Z — амплитуда ФНО от изолинии, мкВ.

* Differences are statistically significant: $p < 0.01$ (Mann — Whitney U-test). N — natural pupil; D — dilated pupil; L, PhNR — the PhNR peak latency, ms; b-wave — the amplitude of the b-wave, μV ; PhNR-b — the PhNR amplitude from the peak of b-wave, μV ; PhNR/b — the PhNR index, μV : an amplitude ratio of PhNR-b to the b-wave, relative units; PhNR-Z — the amplitude of the PhNR from the baseline, μV .

составляет значимое различие, обнаруженное для пиковой латентности «впадины» ФНО при силе вспышки 0,75 кд-с/м². При максимальной силе стимула (3,0 кд-с/м²) изменения в показателях ЭРГ для естественной ширины зрачка выявлялись по другому набору признаков: пиковой латентности ФНО, амплитуде b-волны и амплитуде ФНО, рассчитанной от пика b-волны.

Таким образом, условия записи фотопической ЭРГ с физиологической величиной зрачка наиболее значительно влияли на амплитуду ФНО в ЭРГ на самый слабый и самый сильный стимул. В ЭРГ на стимул 0,375 кд-с/м² медиана амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, при узком зрачке составила 59 % (в 1,7 раза меньше) ее амплитуды в глазах с дилатированным зрачком. При расчете ФНО от изолинии его амплитуда составила 54,25 % (почти в два раза меньше) значений в дилатированном глазу. Относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b также имеет статистически значимые различия, но он проявил меньшую зависимость от размера зрачка. При записи ЭРГ без медикаментозного мидриаза его величина (при сравнении медиан индекса ФНО) снижалась всего на 16,8 %. Характерно, что в ЭРГ на стимул максимальной интенсивности амплитудное отношение ФНО/b (индекс ФНО) практически совсем не зависело от диаметра зрачка ($p < 0,01$). Учитывая полученные результаты, при объективной необходимости записывать ФНО без медикаментозного мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, можно ограничить протокол ФНО его записью в ЭРГ только на максимальные вспышки света и использовать для анализа менее вариабельный и более надежный относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b вместо оценки абсолютных значений амплитуды ФНО.

Технология регистрации ФНО как маркера функции внутренней сетчатки

Стандарт ISCEV для ганцфельд электроретинографии [12] описывает минимально регламентируемые протоколы, но поощряет более обширное тестирование для получения максимально полной информации. Недавно был рекомендован расширенный протокол ISCEV по регистрации ФНО в свето-адаптированной ЭРГ на короткую диффузную ганцфельд вспышку [3] для тестирования функции ГКС в дополнение к стандартной электроретинографии.

ФНО описан также в on-off ЭРГ на длительные вспышки [2, 16], в которой он следует за b-волной при включении света и вслед за d-волной при выключении света. В здоровых глазах негативный пик («впадина») ФНО развивается приблизительно через 60 мс после короткой вспышки, а в ЭРГ на длительный световой стимул — через 100 мс после включения и через 115 мс после окончания стимула.

В клинических исследованиях убедительно доказано, что ФНО снижается при глаукоме [16–21]. Сообщается также о снижении амплитуды ФНО при других заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией ГКС, таких как атрофия зрительного нерва [6, 22], окклюзия центральной артерии сетчатки [23], ишемическая оптическая нейропатия [7], диабетическая ретинопатия [24–26] и другие. При глаукоме в ЭРГ на диффузный стимул ФНО достоверно изменяется только в развитых стадиях заболевания, но при этом он является полезным тестом мониторинга эффекта лечения в глазах с офтальмогипертензией или глаукомой [27]. В то же время ФНО в локальной [28, 29] и мультифокальной ЭРГ [21] является более чувствительным тестом, чем в ганцфельд ЭРГ [30].

Важно отметить, что другой широко применяемый в клинике и хорошо зарекомендовавший себя тест электроретинографии — паттерн ЭРГ (ПЭРГ) — непосредственно отражает активность ГКС и их аксонов [31] и потому считается более ценным тестом для выявления и количественного измерения их дисфункции. Применение ПЭРГ позволяет обнаружить изменения функции ГКС на ранних стадиях ПОУГ [32–34]. Изменения ПЭРГ предшествуют гибели нейронов [35] и потере зрительных функций [36, 37] и могут служить чувствительным маркером доклинической стадии глаукомной оптической нейропатии.

Несмотря на то что ПЭРГ является более специфичным и чувствительным тестом поражения ГКС, чем ФНО, измерение ФНО в фотопической ЭРГ имеет те преимущества, что оно не требует прозрачности оптических сред, коррекции рефракции и точной фовеальной фиксации стимула [19]. В ряде публикаций сравнивали оба теста (ПЭРГ и ФНО) для демонстрации возможностей ФНО в оценке дисфункции ГКС [27, 38]. Однако, учитывая различную чувствительность и не идентичные источники ФНО и ПЭРГ в сетчатке (дополнительное участие в генерации ФНО не только ГКС, но и амакриновых и глиальных клеток), было рекомендовано записывать оба этих потенциала для получения более полной информации о дисфункции клеточных элементов внутренней сетчатки [25, 26].

В отличие от стандартных видов ЭРГ, которые осуществляют регистрацию на белые вспышки, для записи ФНО предлагается использовать узкополосные светодиодные стимулы (с шириной полосы около 20 нм). Рекомендуются длинноволновая (красная, 630–660 нм) вспышка на насыщающем палочки коротковолновом (синем, 450–485 нм) фоне. Такие условия обеспечивают большую амплитуду ФНО, чем широкополосные стимулы [39–41]. Они также уменьшают амплитуду офф-компонента — *i*-волны на заднем фронте *b*-волны фотопической ЭРГ, которая накладывается на ФНО, маскируя его истинные значения, или даже разбивает его на две негативные волны, что затрудняет измерения [7]. Реже используют другие узкополосные комбинации, например регистрируют фотопическую ЭРГ на синие вспышки на желтом или оранжевом фоне [41].

Расширенный протокол ISCEV [3] регламентирует необходимость соблюдения интервала между вспышками, который предпочтительно должен быть равен 1 с, но не менее 500 мс, поскольку даже такой интервал может быть недостаточен для полного восстановления ФНО. Амплитуду ФНО измеряют разными способами: от изолинии до впадины, от пика *b*-волны до впадины ФНО [42]. В некоторых случаях амплитуду ФНО измеряют в фиксированное время, например, через 65–75 мс после вспышки, что может быть полезным при очень низкой амплитуде ЭРГ у пациента, когда трудно четко идентифицировать впадину ФНО. Кроме того, для более надежной оценки изменений этого потенциала реко-

мендуется вычислять амплитудное отношение (индекс) ФНО/*b*-волна (ФНО, нормализованный по *b*-волне) при значении ФНО, рассчитанном от изолинии. Индекс ФНО/*b* менее вариабелен по сравнению с амплитудой ФНО, измеренной от изолинии или от пика *b*-волны [43, 44]. Этот относительный параметр позволяет предполагать, за счет чего происходит изменение амплитуды ФНО — за счет изменений в самих ГКС (и других спайковых нейронах), или в более дистально расположенных нейронах сетчатки, создающих входы в ГКС [17, 19].

Особенности выполнения электроретинографии с естественной шириной зрачка

Поскольку, как отмечено выше, по целому ряду причин и для клинициста, и для пациента практичнее и удобнее было бы не расширять зрачок, ряд исследователей ранее изучали вопрос о влиянии размера зрачка на некоторые электрофизиологические показатели у здоровых лиц.

Poloschek С.М. и Bach М. оценили влияние яркости стимулов на результаты регистрации мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) с недилатированными зрачками и в условиях медикаментозного мидаза [45]. Средний диаметр зрачка во время записи в естественных условиях составлял 3,7 мм, а в условиях мидаза — 8,5 мм. Были выявлены значимые различия амплитуды и пиковой латентности компонента Р1 мфЭРГ при записи с естественным размером зрачка и при дилатации. Однако эти различия нивелировались при значительном возрастании яркости стимулов. Авторы заключили, что увеличение яркости гексагональных стимулов мфЭРГ в 5,4 раза может компенсировать невозможность проведения исследования в условиях медикаментозного мидаза.

С другой стороны, Mohamad-Rafiuddin M.S. и соавт. [46] продемонстрировали, что амплитуды N1 и Р1 для центрального гексагона (кольцо-1) и кольца-2 мфЭРГ в глазах здоровых субъектов с дилатированным и узким зрачком практически не различаются, в то время как в последующих 3–6 кольцах они имеют существенные различия. Следовательно, мфЭРГ можно при необходимости выполнять без дилатации, но только для оценки функции в фовеальной и парафовеальной зонах центральной сетчатки.

Nakamura N. и соавт. [47] регистрировали ритмическую (фликер) ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц с помощью портативного прибора RETeval system (LKC Technologies), что предусматривает проведение исследования без мидаза при естественном размере зрачка. Действительно, как утверждают производители прибора, амплитуда РЭРГ мало зависит от размера зрачка, но ее латентный период показал значительную от него зависимость. Авторы предположили, что эта вариабельность латентности связана с уменьшением эффективной освещенности сетчатки из-за эффекта Стайлза — Кроуфорда, когда зрачок больше 6,5 мм, и с неравномерным распределением света по сетчатке, когда зрачок меньшего диаметра. Был сделан вывод, что система RETeval может с успехом

применяться для скрининга при заболеваниях сетчатки, ассоциированных с колбочковой дисфункцией, но размер зрачка следует контролировать и при необходимости регулировать интенсивность стимула.

Ранее Hoffmann M.L. и соавт. [48] показали, что амплитуда ЭРГ существенно зависит от диаметра зрачка, так как с ним связано уменьшение освещенности сетчатки и ограничение стимуляции большего количества фоторецепторов вследствие сужения углового размера видимого пространства. Расширение зрачка увеличивает вариабельность амплитуды b-волны, что может отрицательно повлиять на чувствительность ЭРГ [14]. Однако эта вариабельность амплитуды была хорошо охарактеризована только для фотопической ЭРГ и низкой интенсивности стимула. Она может быть менее выраженной для скотопической ЭРГ, так как при записи ЭРГ в условиях полной темновой адаптации расширение зрачка, как правило, является максимальным и без применения мидриатиков [13].

Исследование на 18 здоровых добровольцах позволило установить клиническую целесообразность регистрации ганцфельд ЭРГ по стандартам ISCEV с использованием накожных электродов и без расширения зрачка [49]. Однако эти авторы отмечают, что стоит опираться для диагностики преимущественно на временные параметры ЭРГ, но не на амплитуду, так как из-за высокой изменчивости амплитуды обычно имеется большой разброс даже нормальных значений для волн ЭРГ, полученных от здоровых субъектов. Во многих случаях абсолютная амплитуда может быть менее полезна в интерпретации выявленной дисфункции, чем латентность ответов [50]. Однако для снижения вариабельности амплитуды полезно вычисление относительных коэффициентов (амплитудные отношения волн ЭРГ), что мы и выполняли для ФНО в соответствии с рекомендациями расширенного протокола ISCEV. Добавим, что вариабельность ФНО в фотопической ЭРГ существенно снижается с увеличением числа усреднений [44].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что при регистрации фотопической ЭРГ с естественной шириной зрачка наиболее значительно, по сравнению с рекомендуемыми ISCEV протоколами записи с медикаментозным мидриазом, изменяется амплитуда ФНО в ответах на самый слабый ($0,375 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$) и самый сильный стимул ($3,0 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$). Влияние размера зрачка на параметры ФНО статистически не значимо в ответах на вспышки средней силы, а в ЭРГ на стимулы максимальной интенсивности отсутствует для маловариабельного относительного параметра (индекс ФНО), а также для амплитуды ФНО, записанной от изолинии. С другой стороны, при максимальной силе вспышки имеются значимые различия между выборками для амплитуды b-волны ЭРГ и амплитуды ФНО, рассчитанной до пика b-волны. Эти результаты могут указывать на значительный вклад вариабельности b-волны при отсутствии мидриаза в изменение параметров

ФНО в фотопической ЭРГ, принимая во внимание также тот факт, что не только амплитуда, но и пиковая латентность впадины ФНО зависит от кинетики заднего фронта b-волны.

Изменение b-волны при регистрации фотопической ЭРГ с естественной величиной зрачка и с мидриазом может быть связано с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка [48], влияние которого является максимальным в ответ на слабые вспышки и уменьшается при возрастании яркости стимула. С другой стороны, известно, что человеческая радужка действует не только как апертура, регулирующая освещение сетчатки, но и как ограничитель поля зрения, сужающий угол обзора при использовании ганцфельд стимуляции (полного поля). Этот эффект физиологической величины зрачка без мидриаза влияет на параметры волн ганцфельд ЭРГ, сдвигая функцию «ответ-интенсивность» к более высоким уровням яркости, а также уменьшает максимальную амплитуду ретинального ответа [48]. На амплитуду волн ЭРГ сильно влияет уменьшение числа отвечающих на свет нейронов из-за ограничивающего угол зрения узкого зрачка. Следует отметить, однако, что этот эффект наиболее заметен для b-волны скотопической ганцфельд ЭРГ, генерируемой в основном нейронами периферической сетчатки, и оказывает меньшее влияние на фотопическую ЭРГ, источником которой в большей степени является активность нейронов центральной сетчатки [48]. Мы оценивали ФНО в фотопической ЭРГ, и, возможно, поэтому нами не обнаружено значимых различий для b-волны при всех градациях силы вспышки, кроме максимальной. Возможно, эффект светорассеяния, возрастающий при повышении интенсивности стимула для зрачка без мидриаза, отвечает за этот феномен.

Заметим, что пиковые латентности компонентов ЭРГ почти не зависят от числа стимулируемых рецепторов [48], но зависят от интенсивности применяемого стимула и от освещенности сетчатки, на которую влияет размер зрачка [51]. Учитывая это, обнаруженные в нашем исследовании статистически значимые (хотя и минимальные) различия для пиковой латентности ФНО в ЭРГ на стимулы двух интенсивностей ($0,75$ и $3,0 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$), по крайней мере, частично могут быть связаны с различием в освещенности сетчатки для узкого и широкого зрачка при использовании одних и тех же стимулов. Анализ временных параметров ФНО имеет меньшую клиническую значимость, чем амплитуда, поскольку его пиковая латентность зависит не только от источников генерации ФНО, но и от кинетики b-волны. Однако для получения более точных закономерностей, касающихся зависимости латентности ФНО от ширины зрачка, исследования должны проводиться при большем объеме выборки. Ограничением нашего исследования является то, что в нем оценивались данные только молодых здоровых лиц. Для обобщения полученных результатов с учетом других популяций желательно изучить

влияние возрастных и гендерных различий на амплитуду ФНО в фотопической ЭРГ. Отметим также, что сохранение отмеченных нами закономерностей было бы интересно оценить у пациентов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При регистрации фотопической ЭРГ в глазах с естественным диаметром зрачка, по сравнению с медикаментозным мидриазом, значительно снижается амплитуда ФНО в ответ на самый слабый стимул ($0,375 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$). Влияние размера зрачка на параметры ФНО практически отсутствует в ответах на вспышки средней силы. Это может быть связано с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка, влияние которого максимально в ответах на слабые вспышки. В ЭРГ на стимул максимальной яркости ($3,0 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$) имеются

различия в амплитуде b-волны и ФНО от пика b-волны, которые могут отражать уменьшение числа стимулируемых фоторецепторов из-за ограничения площади освещаемой сетчатки при узком зрачке. При необходимости записи ФНО без мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, можно рекомендовать ограничить протокол записью ФНО в ЭРГ на максимальные вспышки света и использовать относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b вместо анализа абсолютных значений амплитуды ФНО.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Котелин В.И. — сбор материала и анализ данных, написание текста;
Кириллова М.О. — сбор материала, анализ данных;
Зуева М.В. — концепция, анализ литературы, написание текста;
Цапенко И.В. — концепция, научный анализ собственных данных;
Журавлева А.Н. — обсуждение материала, редактирование;
Киселева О.А. — обсуждение материала, редактирование;
Бессмертный А.М. — обсуждение материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Viswanathan S, Frishman L.J. Evidence that negative potentials in the photopic electroretinograms of cats and primates depend upon spiking activity of retinal ganglion cell axons (abstract). *Soc. Neurosci.* 1997;23:1024.
- Viswanathan S, Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(6):1124–1136. PMID: 10235545
- Frishman L., Sustar M., Kremers J., McNany J.J., Sarossy M., Tzekov R., Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* 2018;36(3):207–211. DOI: 10.1007/s10633-018-9638-x
- Narashashi T. Chemicals as tools in the study of excitable membranes. *Physiol. Rev.* 1974;54(4):813–889. DOI: 10.1152/physrev.1974.54.4.813
- Bloomfield S.A. Effect of spike blockade on the receptive-field size of amacrine and ganglion cells in the rabbit retina. *J. Neurophysiol.* 1996;75(5):1878–1893. DOI: 10.1152/jn.1996.75.5.1878
- Gotoh Y., Machida S., Tazawa Y. Selective Loss of the Photopic Negative Response in Patients With Optic Nerve Atrophy. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122(3):341–346. DOI: 10.1001/archophth.122.3.341
- Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorotheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(10):3827–3837. DOI: 10.1167/iov.04-0458
- Li B., Barnes G.E., Holt W.F. The decline of the photopic negative response (PhNR) in the rat after optic nerve transection. *Doc. Ophthalmol.* 2005;111(1):23–31. DOI: 10.1007/s10633-005-2629-8
- Medeiros F.A. Biomarkers and surrogate endpoints in glaucoma clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2015;99(5):599–603. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305550
- Thompson D.A., Feather S., Stanescu H.C., Freudenthal B., Zdebek A., Warth R., Ognjanovic M., Hulton A.S., Wassmer E., Hoff W., Russell-Eggitt I., Dobbie A., Sheridan E., Kleta R., Bockenhauer D. Altered electroretinograms in patients with KCNJ10 mutations and EAST syndrome. *J. Physiol.* 2011;589(7):1681–1689. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.198531
- Raz-Prag D., Grimes W.N., Fariss R.N., Vijayarathay C., Campos M.M., Bush R.A., Diamond J.S., Sieving P.A. Probing potassium channel function in vivo by intracellular delivery of antibodies in a rat model of retinal neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107(28):12710–12715. DOI: 10.1073/pnas.0913472107
- McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol.* 2015;130(1):1–12.
- Jacobi P.C., Miliczek K.D., Zrenner E. Experiences with the international standard for clinical electroretinography: normative values for clinical practice, interindividual and intraindividual variations and possible extensions. *Doc. Ophthalmol.* 1993;85(2):95–114. PMID: 23198055
- Keating D., Parks S., Evans A. Technical aspects of multifocal ERG recording. *Doc. Ophthalmol.* 2000;100(2–3):77–98.
- Kato K., Kondo M., Sugimoto M., Ikesugi K., Matsubara H. Effect of pupil size on flicker ERGs recorded with RETeval system: new mydriasis-free full-field ERG system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(6):3684–3690. DOI: 10.1167/iov.14-16349
- Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42(2):514–522. PMID: 11157891
- Colotto A., Falsini B., Salgarello T., Iarossi G., Galan M.E., Scullica L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(8):2205–2211.
- Machida S., Tamada K., Oikawa T., Yokoyama D., Kaneko M., Kurosaka D. Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electroretinogram to detect glaucomatous eyes. *Br. J. Ophthalmol.* 2010 Feb;94(2):202–8. DOI: 10.1136/bjo.2009.161166
- Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloschek C.M. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(2):1182–1191. DOI: 10.1167/iov.12-11201
- Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2014;40(4):439–449. DOI: 10.3109/02713683.2014.922196
- Kaneko M., Machida S., Hoshi Y., Kurosaka D. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2015;40(1):77–86. DOI: 10.3109/02713683.2014.915575
- Miyata K., Nakamura M., Kondo M., Lin J., Ueno S., Miyake Y., Terasaki H. Reduction of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with autosomal dominant optic atrophy with OPA1 mutations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(2):820–824. DOI: 10.1167/iov.06-0845
- Machida S., Gotoh Y., Tanaka M., Tazawa Y. Predominant loss of the photopic negative response in central retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(5):938–940. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.10.023
- Chen H., Zhang M., Huang S., Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy. *Doc. Ophthalmol.* 2008;117(2):129–135. DOI: 10.1007/s10633-008-9114-0
- Zueva M., Kolchin A., Kiseleva T., Lesenko M., Tsapenko I., Ryabina M. The flicker ERG and retinal blood flow relationship in diabetic patients without retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90 (Special Issue Supplement s249):50 (2421).
- Нероев В.В., Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Гринченко М.И. Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(2):58–64. [Neroev V.V., Kolchin A.A., Kiseleva T.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Grinchenko M.I. Eye Hemodynamics and Retinal Functional Activity Alterations in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Russian ophthalmology journal = Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal.* 2013;6(2):58–64 (In Russ.).]
- Niyadurupola N., Luu C.D., Nguyen D.Q., Geddes K., Tan G.X., Wong C.C., Tran T., Coote M.A., Crowston J.G. Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(3):1913–1919. DOI: 10.1167/iov.12-10869
- Machida S., Tamada K., Oikawa T., Gotoh Y., Nishimura T., Kaneko M., Kurosaka D. Comparison of photopic negative response of full-field and focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. *J. Ophthalmol.* 2011;2011, Article ID 564131, 11 pages. DOI: 10.1155/2011/564131
- Machida S. Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. *J. Ophthalmol.* 2012;2012:397178. DOI: 10.1155/2012/397178
- Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология.* 2020;17(3):336–343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):336–343 (In Russ.).]
- Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(12):8571–8584. DOI: 10.1167/iov.11-8376

32. Holder G.E. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001;20(4):531–561. DOI: 10.1016/S1350-9462(00)00030-6
33. Porciatti V., Ventura L.M. Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. *J. Glaucoma.* 2009;18(7):535–542. DOI: 10.1097/jig.0b013e318193c2e1
34. 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 death of retinal ganglion cells in glaucoma and its functional markers. *National Journal of Glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2016;15(1):70–85 (In Russ.).]
35. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(3):2346–2352. DOI: 10.1167/iov.12-11026
36. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85(6):386–395. DOI: 10.1097/oxp.0b013e318177ebf3
37. Bode S.F.N., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(7):4300–4306. DOI: 10.1167/iov.10-6381
38. Lambiase A., Aloe L., Centofanti M., Parisi V., Bao S.N., Mantelli F., Colafrancesco V., Manni G.L., Bucci M.G., Bonini S., Levi-Montalcini R. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009;106(32):13469–13474. DOI: 10.1073/pnas.0906678106
39. Rangaswamy N.V., Shirato S., Kaneko M., Digby B.I., Robson J.G., Frishman L.J. Effects of spectral characteristics of Ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(10):4818–4828. DOI: 10.1167/iov.07-0218
40. Sustar M., Cvenkel B., Breclj J. The effect of broadband and monochromatic stimuli on the photopic negative response of the electroretinogram in normal subjects and in open-angle glaucoma patients. *Doc Ophthalmol.* 2009;118:167–177. DOI: 10.1007/s10633-008-9150-9
41. Kremers J., Jertila M., Link B., Pangeni G., Horn F.K. Spectral characteristics of the PhNR in the full-field flash electroretinogram of normals and glaucoma patients. *Doc. Ophthalmol.* 2012;124(2):79–90. DOI: 10.1007/s10633-011-9304-z
42. Wang J., Cheng H., Hu Y.S., Tang R.A., Frishman L.J. The photopic negative response of the flash electroretinogram in multiple sclerosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(3):1315–1323. DOI: 10.1167/iov.11-8461
43. Tang J., Edwards T., Crowston J.G., Sarossy M. The test–retest reliability of the photopic negative response (PhNR). *Trans. Vis. Sci. Tech.* 2014;3(6):1. DOI: 10.1167/tvst.3.6.1
44. Wu Z., Hadoux X., Fan Gaskin J.C., Sarossy M.G., Crowston J.G. Measuring the photopic negative response: viability of skin electrodes and variability across disease severities in glaucoma. *Trans. Vis. Sci. Tech.* 2016;5(2):13. DOI: 10.1167/tvst.5.2.13
45. Poloschek C.M., Bach M. Can we do without mydriasis in multifocal ERG recordings? *Doc. Ophthalmol.* 2013;126(3):261–262. DOI: 10.1007/s10633-008-9146-5
46. Mohamad-Rafuiddin M.-S., Rosli S.A., Chen A.-H., Wan-Hamat W.-N. The effects of non-dilated and dilated pupil at different eccentricity on multifocal electroretinogram. (ARVO Annual Meeting Abstract, April 2014). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(13):348.
47. Nakamura N., Fujinami K., Mizuno Y., Noda T., Tsunoda K. Evaluation of cone function by a handheld non-mydratic flicker electroretinogram device. *Clin. Ophthalmol.* 2016;10:1175–1185. DOI: 10.2147/OPHTH.S104721
48. Hoffmann M.L., Zrenner E., Langhof H.J. The effect of the pupil as aperture and field stop on the various components of the human electroretinogram (author's transl). *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1978;206(4):237–245. DOI: 10.1007/BF02387335
49. Papathanasiou E.S., Papacostas S.S. Flash electroretinography: normative values with surface skin electrodes and no pupil dilation using a standard stimulation protocol. *Doc. Ophthalmol.* 2008;116(1):61–73. DOI: 10.1007/s10633-007-9065-x
50. Chiappa K.H. Evoked potentials in clinical medicine. *Lippincott Williams & Wilkins*; 1997. 720 p.
51. Davis C.Q., Kraszevska J., Manning C. Constant luminance (cd s/m²) versus constant retinal illuminance stimulation in flicker ERGs. *Doc Ophthalmol.* 2017;134:75–87. DOI: 10.1007/s10633-017-9572-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Котелин Владислав Игоревич
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кириллова Мария Олеговна
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Киселева Ольга Александровна
доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1929-3224>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бессмертный Александр Маркович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6541-8211>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kotelin Vladislav I.
Postgraduate of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kirillova Maria O.
Postgraduate of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Professor, Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of S.V. Kravkova Clinical Physiology of Vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tsapenko Irina V.
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of S.V. Kravkova Clinical Physiology of Vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasia N.
PhD, researcher of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Olga A.
MD, Head of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1929-3224>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Bessmertny Alexander M.
MD, Senior Research Officer of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6541-8211>