

Изменения порогов электрически вызванного фосфена и электрической лабильности зрительного нерва у экипажа наземной станции в международном эксперименте SIRIUS 20/21

В.В. Нероев¹М.В. Зуева¹В.И. Котелин¹О.М. Манько²И.В. Егорова¹И.В. Цапенко¹А.М. Алескеров², Д.А. Подъянов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(2):266–275

В процессе проведения международного эксперимента SIRIUS 20/21, имитирующего межпланетный перелет, у экипажа наземной герметичной станции в течение 8 месяцев определяли пороги электрически вызванного фосфена (ЭВФ), которые отражают электрическую чувствительность (ЭЧ) сетчатки, а также электрическую лабильность (Л) зрительного нерва (тест ЭЧЛ). Оценку ЭЧЛ выполняли с помощью прибора «ЭКОМ» («Нейрон», Уфа, Россия) 1 раз в месяц 2 раза в сутки (утро/вечер) в мезопических условиях. Установлено повышение ЭЧ и другие закономерности изменения параметров ЭЧ и Л в период изоляции, отражающие адаптацию экипажа к условиям эксперимента и реакцию зрительной системы на физические и психоэмоциональные нагрузки. Дальнейшее изучение порогов ЭВФ и Л зрительного нерва в экспериментах увеличивающейся продолжительности позволит определить биомаркеры, дифференцирующие индивидуальную адаптационную реакцию космонавтов от дисфункции сетчатки и зрительного нерва в условиях реального космического полета. Л зрительного нерва показала большую устойчивость к условиям эксперимента, чем ЭЧ сетчатки. Результаты позволяют полагать, что определение Л в тесте ЭЧЛ может стать экспресс-тестом на борту МКС для оценки функционального состояния папилломакулярного пучка волокон зрительного нерва, риска развития или диагностики SANS (связанного с полетом нейроокулярного синдрома) в условиях длительных космических миссий.

Ключевые слова: электрическая чувствительность сетчатки, фосфен, лабильность зрительного нерва, диагностика, дисфункция сетчатки и зрительного нерва, SIRIUS

Для цитирования: Нероев ВВ, Зуева МВ, Котелин ВИ, Манько ОМ, Егорова ИВ, Цапенко ИВ, Алескеров АМ, Подъянов ДА. Изменения порогов электрически вызванного фосфена и электрической лабильности зрительного нерва у экипажа наземной станции в международном эксперименте SIRIUS 20/21. *Офтальмология*. 2023;20(2):266–275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-266-275>

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

Конфликт интересов отсутствует



Changes in Thresholds of Electrically Evoked Phosphene and Electrical Lability of the Optic Nerve in the Ground Station Crew in the International Experiment SIRIUS 20/21

V.V. Neroev¹, M.V. Zueva¹, V.I. Kotelin¹, O.M. Man'ko², I.V. Egorova¹, I.V. Tsapenko¹, A.M. Aleskerov², D.A. Podyanov²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
Khoroshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):266–275

In the ground sealed station crew, during the 8 months international experiment SIRIUS 20/21 simulating an interplanetary flight, electrically induced phosphene (EIP) thresholds, which reflected the electrical sensitivity (ES) of the retina, and the optic nerve. ES&L was assessed using the "ESOM" device ("Neuron", Ufa, Russia) once a month, twice a day (morning/evening), under mesopic conditions. An increase in ES and other patterns of changes in ES&L parameters during period of isolation were established, reflecting the adaptation of the crew to the conditions of the experiment and the reaction of the visual system to physical and psycho-emotional stress. Further study of the thresholds of the EIP and L of the optic nerve in experiments of increasing duration will make it possible to determine the biomarkers that differentiate the individual adaptive reaction of astronauts from dysfunction of the retina and optic nerve under real space flight conditions. The L of the optic nerve showed greater resistance to experimental conditions than the ES of the retina. The results suggest that the determination of the L in the ES&L test can become an express test on board the ISS to assess the functional state of the papillomacular bundle of optic nerve fibers, the risk of developing or diagnosing SANS (flight-associated neuro-ocular syndrome) in long-term space missions.

Keywords: retinal electrical sensitivity, phosphene, optic nerve lability, diagnostics of retinal and optic nerve dysfunction, SIRIUS

For citation: Neroev VV, Zueva MV, Kotelin VI, Man'ko OM, Egorova IV, Tsapenko IV, Aleskerov AM, Podyanov DA. Changes in Thresholds of Electrically Evoked Phosphene and Electrical Lability of the Optic Nerve in the Ground Station Crew in the International Experiment SIRIUS 20/21. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(2):266–275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-266-275>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач офтальмоэргоники экстремальной среды является изучение механизмов адаптации, приспособляющих функционирование зрительной сенсорной системы к действию неблагоприятных факторов, и оценка стрессоустойчивости участников длительных наземных экспедиций и космических перелетов. Искусственная среда замкнутого пространства, длительная адинамия, эмоциональная напряженность и монотонность труда снижают функциональный резерв ЦНС человека-оператора.

В условиях изоляционного эксперимента SIRIUS 21 в комплексе функциональных исследований зрительной сенсорной системы определение электрической чувствительности (ЭЧ) сетчатки и электрической лабильности (Л) зрительного нерва (метод ЭЧил) — единственный тест, выполняемый непосредственно на борту гермообъекта, поскольку прибор имеет малый вес и габариты, а сам тест — кратковременный и простой для самостоятельного выполнения.

Задачей исследования динамики ЭЧил во время 8-месячной изоляции являлось выявление возможных биомаркеров ухудшения зрительных функций у членов экипажа с перспективой разработки в дальнейшем экспресс-теста для оценки ослабления функционального резерва зрительной системы.

С другой стороны, предполагается, что метод ЭЧил сможет быть в перспективе единственным функциональным тестом на борту международной космической станции (МКС), который позволит контролировать дисфункцию сетчатки и зрительного нерва в ситуациях, грозящих развитием отека диска зрительного нерва у космонавтов.

В настоящее время хорошо известно, что во время длительных космических полетов (light-duration space flight — LDSF) продолжительное воздействие невесомости подвергает экипаж риску развития нейроокулярного синдрома, связанного с космическим полетом (SANS — spaceflight associated neuro-ocular Syndrome). SANS включает отек ДЗН (папиллоэдема), утолщение слоя нервных волокон сетчатки, наличие ватных пятен, складок хориоидеи и другие признаки [1–13].

При обнаружении отека ДЗН при офтальмоскопии или подозрении на папиллоэдему требуется дальнейшее обследование, так как при отсутствии патогномичного лечения может произойти потеря зрения. На земле обычно выполняется дальнейшая оценка с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии мозга. Для адекватной визуализации отека ДЗН и контроля лечения используют оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ-ангиографию (ОКТА) и ультразвуковые исследования.

Диагностика в полете основана прежде всего на субъективной качественной оценке глазного дна и зависит от опыта врача [9]. На МКС на сегодня имеются возможности получения фотографий глазного дна, выполнения ОКТ и ОКТА и орбитального ультразвукового исследования, тонометрии [12]. Наличие этих методов визуализации на МКС крайне важно для диагностики SANS и понимания его развития. Исследования выполняют сами астронавты в условиях телемедицинской связи с Землей [9, 14].

Ожидается, что оптимизация и разработка комплекса новых неинвазивных и быстрых методов мультимодальной визуализации позволит повысить качество, надежность и достоверность диагностических данных по SANS. В частности, недавно предложен метод квантитативного анализа изображений сетчатки в области зрительного нерва, полученных с помощью ОКТ в режиме сканирования по часовым меридианам, что повышает чувствительность метода и имеет значение в оценке влияния различных факторов при SANS [9]. С другой стороны, поскольку потеря зрения при SANS может быть обратимой, решающее значение имеет тщательное функциональное обследование космонавтов. В послеполетных обследованиях обычно используют стандартную автоматизированную периметрию (САП) для оценки чувствительности периферического поля зрения (ПЗ), учитывая, что ранние эффекты внутричерепной гипертензии (ВЧГ) локализуются, как правило, в периферических зонах ПЗ [15].

Поскольку САП является субъективным диагностическим тестом, он не обладает необходимой чувствительностью для выявления ранних (и особенно доклинических) проявлений дисфункции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, формирующих зрительный нерв [16]. Объективную информацию о функциональной активности ГКС дают ЭФИ. Регистрация паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ) и фотопического негативного ответа (ФНО) позволяет выявлять специфические маркеры дисфункции ГКС. В частности, при ВЧГ были продемонстрированы разной степени нарушения ФНО [17] и ПЭРГ [18]. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) чувствительны при ишемических оптических нейропатиях [18]. Полагают, что ЗВП также могут применяться для мониторинга зрения у космонавтов с SANS.

В настоящее время отсутствует возможность выполнения этих тестов ЭФИ на борту космической станции. Однако определенной альтернативой электроретинографии или регистрации ЗВП могут служить субъективные электрофизиологические тесты для определения порогов возникновения электрического фосфена (ЭВФ), отражающих ЭЧ сетчатки, а также электрической лабильности зрительного нерва. Как мы полагаем, метод ЭЧиЛ или другие варианты методов определения порогов ЭВФ, применяемые в разных странах, могли бы использоваться непосредственно в процессе космического полета в качестве простого и быстро выполняемого

экспресс-теста в целях выявления и мониторинга функциональной дисфункции сетчатки и зрительного нерва.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 8-месячном изоляционном эксперименте на борту наземного гермообъекта, имитирующего космическую станцию, принимали участие 5 испытуемых (трое мужчин и две женщины). При оценке индивидуальных особенностей в динамике ЭЧ сетчатки (порог в мкА) и лабильности зрительного нерва (в Гц) членам экипажа были условно присвоены номера: от #1 до #5. Оценку ЭЧиЛ выполняли до эксперимента (исходные данные), затем 2 раза в сутки (утро/вечер) 1 раз в месяц. У всех пилотов в каждую процедуру измерения выполняли дважды для обоих глаз. Показатели оценивали как средние для каждого глаза, для обоих глаз и для утра и вечера. Исследование проводилось с помощью прибора «ЭСОМ» (электростимулятор офтальмологический микропроцессорный) медицинского научно-производственного предприятия «Нейрон» (Уфа, Россия). Для выполнения измерений пассивный электрод закрепляли на указательном пальце левой руки, обернутом 4-слойной марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором. Активный электрод, обернутый 4-слойной марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором, находился в правой руке испытуемого, который прислонял его к наружному краю орбиты.

Исследование проводили в мезопических условиях в режиме непрерывных импульсов с длительностью каждого импульса 10 миллисекунд, при этом частота следования импульсов при оценке ЭЧ составляла 5 Гц, начальная сила тока — 20 мкА. При плавном изменении амплитуды тока возникает ощущение фосфена. Порог ЭЧ сетчатки определяли как минимальное значение тока, вызывающего появление фосфена. Затем при амплитуде тока в полтора раза большей значения порога ЭВФ плавно увеличивали частоту мельканий фосфена до момента субъективного ощущения исчезновения мельканий. Частота, при которой исчезает ощущение мельканий, характеризует электрическую лабильность зрительного нерва и прежде всего его папилломакулярного пучка в соответствии с данными исследований школы А.И. Богословского [19–22].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В сводной таблице представлены статистические данные для результатов утренних, вечерних и усредненных измерений в сопоставлении с исходными значениями до начала изоляционного эксперимента.

Точки 8 измерений в таблицах по датам соответствуют: (1) 29 ноября 2021 г. (исходные показатели), (2) 2 января, (3) 31 января, (4) 2 марта, (5) 1 апреля, (6) 2 мая, (7) 30 мая, (8) 30 июня 2022 г.

Нормальные значения ЭЧ сетчатки и лабильности зрительного нерва для молодых взрослых (от 17 до 50 лет), разработанные ранее для этого прибора,

Таблица. Статистический анализ показателей порогов электрической чувствительности (ЭЧ, мкА) сетчатки и электрической лабильности (Л, Гц) зрительного нерва в динамике 8-месячного эксперимента

Table. Statistical analysis of indicators of electrical sensitivity thresholds (ES, μA) of the retina and electrical lability (L, Hz) of the optic nerve in the dynamics of an 8-month experiment

		1	2	3	4	5	6	7	8
Порог ЭЧ, утро / ES threshold, morning	M	109,00	91,50	81,50	80,00	79,50	72,00	74,50	67,50
	σ	39,10	42,58	20,56	37,55	38,53	25,81	29,74	27,36
	m	8,74	9,52	4,60	8,40	8,62	5,77	6,65	6,12
	p		0,0004	0,0002	0,0050	0,0339	0,0051	0,0077	0,0017
Порог ЭЧ, вечер / ES threshold, evening	M	80,00	97,50	70,00	70,50	82,00	80,00	77,50	59,50
	σ	46,69	33,89	28,64	25,39	23,58	31,30	32,07	20,61
	m	14,76	10,72	9,06	8,03	7,46	9,90	10,14	6,52
	p		0,0113	0,2198	0,3655	0,8534	1,0000	0,8361	0,0490
Порог ЭЧ, средн. / ES average, threshold	M	94,50	94,50	75,75	75,25	80,75	76,00	76,00	63,50
	σ	45,44	38,60	25,58	32,40	31,97	28,97	30,97	24,55
	m	7,18	6,10	4,04	5,12	5,05	4,58	4,90	3,88
	p		1,0000	0,0007	0,0086	0,1197	0,0447	0,0375	0,0002
Л, утро / L, morning	M	33,60	32,90	29,30	28,40	31,60	30,50	31,50	29,60
	σ	8,36	7,97	10,36	8,39	9,60	6,80	7,93	6,97
	m	2,64	2,52	3,28	2,65	3,04	2,15	2,51	2,21
	p		0,8056	0,0754	0,0695	0,4190	0,2587	0,4114	0,1904
Л, вечер / L, evening	M	27,40	26,82	27,18	28,55	27,09	29,36	30,55	26,82
	σ	9,08	11,73	12,60	10,68	10,46	10,83	11,45	10,05
	m	2,87	3,71	3,98	3,38	3,31	3,43	3,62	3,18
	p		0,3750	0,3132	0,0769	0,2772	0,0630	0,0376	0,4333
Л, средн. / L, average	M	31,10	27,70	24,90	27,50	26,40	29,90	30,20	27,80
	σ	8,94	8,61	7,82	6,18	6,86	6,71	7,10	7,88
	m	2,83	2,72	2,47	1,96	2,17	2,12	2,24	2,49
	p		0,7084	0,1371	0,2993	0,6844	1,0000	0,6671	0,3078

Примечание: *p — вероятность различий при сравнении измерений с исходными данными.

Note: *p — the probability of differences when comparing measurements with the original data.

составляют: для порога ЭЧ 100–120 мкА — верхняя граница нормы и для лабильности 30 Гц — нижняя граница нормы.

При оценке индивидуальных особенностей динамики порогов ЭЧ сетчатки и лабильности зрительного нерва было обнаружено, что у испытуемого #3 и в несколько меньшей степени — у пилота #1 абсолютные значения порогов ЭЧ превышали среднюю норму. Это может предполагать или наличие скрытой, не диагностированной до эксперимента, патологии сетчатки (снижена функция палочковой системы), или имелось неполное понимание сути исследования на первых двух днях тестирования. Еще одной возможностью являются этнические и региональные отличия нормативов показателей ЭЧ/Л, которые изначально нами были определены только для населения Московской области. Превышения нормы для абсолютных значений порогов ЭЧ в первый месяц эксперимента у пилотов #3 и #1 могут отражать особенность их психологической адаптации к условиям эксперимента. На это указывают также стабильные

показатели порогов ЭЧ на протяжении всего последующего периода изоляции.

Пороги ЭЧ сетчатки и лабильности зрительного нерва у трех других членов экипажа показали равные значения в течение первых 4-х месяцев изоляции и значимое возрастание в период с 5-го по 7-й месяц эксперимента. Выявленные синхронные изменения порогов ЭЧ сетчатки у этих трех испытуемых говорят об их сходной реакции на физические и психологические нагрузки, характеризующие этот период эксперимента.

Средняя динамика по всей группе с учетом упомянутых двух вариантов реакции членов экипажа на экстремальные условия эксперимента состоит в возрастании порогов ЭЧ через один месяц от начала эксперимента, что, возможно, отражает период адаптации, и умеренном возрастании порогов на сроках эксперимента 5–7 месяцев. Отметим, что на этот период изоляции приходились максимальные физические и психологические нагрузки. В середине эксперимента (с 5-го по 7-й месяц изоляции) лабильность зрительного нерва несколько

возросла при измерениях в вечернее время, при этом в утреннее время определялись более низкие значения электрической лабильности зрительного нерва по сравнению с базовыми данными в период с 3-го месяца изоляции и до окончания эксперимента.

Общий анализ данных ЭЧил по всей группе позволяет говорить о следующих закономерностях.

1. Пороги ЭЧ, измеренные утром, были статистически значимо ниже исходных значений на протяжении всего эксперимента с наилучшими показателями на сроках наблюдения 2–3 месяца от начала изоляции (на 31 % выше исходной: 75 мкА по сравнению с 95 мкА). В этот промежуток времени электрическая чувствительность сетчатки была самой высокой с уровнем значимости различий $p = 0,0007$ и $p = 0,0086$ соответственно.

2. Вечерние пороги ЭЧ слабо отличались от исходных значений почти на протяжении всего эксперимента, за исключением измерений, сделанных через 1 и 8 месяцев эксперимента. В течение первого месяца, когда проходил период адаптации к условиям эксперимента, вечерний порог ЭЧ в среднем по группе был на 15,5 мкА выше исходного ($p = 0,0113$). В последнее измерение (8-й месяц) перед выходом из эксперимента порог ЭЧ составлял в среднем 59,5 мкА по сравнению с 80,0 мкА до изоляции ($p = 0,049$).

3. Значения порогов ЭЧ, усредненные для утренних и вечерних измерений, снижались в период со 2-го по 4-й месяц эксперимента, причем различия были статистически значимы для сроков наблюдения: 2,5–3,5 и 6–8 месяцев.

4. Если исходно (до начала изоляции) утренние значения порогов ЭЧ сетчатки были выше (хуже) вечерних, то со 2-го по 7-й месяц эксперимента их значения почти не различались. Исключение опять составили показатели на сроке 1 месяц (период адаптации к условиям эксперимента), когда вечерний показатель порогов ЭЧ сетчатки был выше утреннего, и 8 месяцев, когда утренний порог ЭЧ был достоверно выше вечерних значений.

5. Показатели лабильности зрительного нерва, измеренные утром, снижались в период от 2-го до 3,5 месяца эксперимента ($p = 0,0754$ и $p = 0,0695$).

6. Электрическая лабильность зрительного нерва, измеренная вечером, заметно возросла в первый месяц эксперимента ($p < 0,0376$) и снизилась до прежних значений к концу 8-месячного периода изоляционного эксперимента.

7. Только в течение первого месяца эксперимента пороги ЭЧ были статистически значимо лучше для правого, чем для левого глаза испытуемых ($p < 0,05$), а в дальнейшем различие между ЭЧ для правого и левого глаза было недостоверным.

8. Общая динамика электрической лабильности зрительного нерва для всех измерений обоих глаз говорит о стабильности этого показателя в условиях 8-месячного изоляционного эксперимента SIRIUS 21.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «фосфены» определяют как зрительное ощущение, вызванное стимулами, отличными от света. Световые ощущения могут быть обусловлены механической силой (например, давлением на глазное яблоко), движениями глаз, рентгеновскими лучами, магнитными полями, химическими веществами или электрическими токами [23]. Отмечается также, что фосфены могут появляться спонтанно при отсутствии зрительных стимулов, особенно в условиях длительной зрительной депривации (эффект, известный как «кинотеатр заключенного») [24].

Электрически вызванные фосфены (ЭВФ) были впервые описаны в восемнадцатом веке [25] и с тех пор широко изучались [19, 26–34].

Электрическая стимуляция (ЭС) вызывает фосфены при ее приложении к зрительной коре, зрительному нерву, глазному яблоку или даже непосредственно к сетчатке, например при имплантации микрочипов в зрительном протезировании [35]. Вызывающую фосфены ЭС применяют транскорнеально [36], трансклерально [37], а при зрительном протезировании также супрахориоидально [38], эпиретинально [39, 40] и субретинально [41, 42]. ЭВФ отражают ЭЧ сетчатки, поэтому термины «порог ЭВФ» и «порог ЭЧ» сетчатки можно использовать как синонимы.

Тесты, основанные на определении порогов ЭВФ или ЭЧ сетчатки, применяются в трех важнейших направлениях офтальмологии: в диагностике, терапии и зрительном протезировании.

(1) При зрительном протезировании электрические фосфены используют в качестве скринингового теста при предварительном обследовании глаз пациентов, которым предстоит имплантация микрочипов [36, 39, 41]. Определение порогов ЭВФ у пациентов — кандидатов на имплантацию зрительных протезов — безопасная, неинвазивная процедура, позволяющая оценивать электрическую возбудимость зрительной системы и остаточную функцию перед выполнением инвазивных хирургических процедур с риском серьезных побочных эффектов.

(2) Использование ЭС в лечении дегенераций сетчатки обнаружило нейропротекторные эффекты этой стимулирующей терапии [43–46], что замедляет прогрессирование заболевания. Терапевтический эффект ЭС связывают с активацией продукции нейротрофинов в ЦНС, периферической нервной системе и в ГКС, в частности после повреждения зрительного нерва [36, 47] и индуцированного светом повреждения сетчатки [48, 49], а также сверхэкспрессией нейропротекторных генов, таких как гены фактора некроза опухоли [50].

(3) Учитывая, что определение порогов ЭВФ является быстрым, надежным, безопасным и легко воспроизводимым тестом, современные исследователи стали рекомендовать его более широкое клиническое применение [35], отмечая, что определение порогов ЭВФ

полезно для уточнения диагноза и выяснения прогрессирования офтальмологических заболеваний в дополнение к стандартному клиническому обследованию, особенно в условиях, в которых невозможно или нецелесообразно применение длительных электрофизиологических исследований (ЭФИ). Крайними примерами таких условий являются очень низкая острота зрения, затрудняющая анализ ПЗ пациента, плохо регистрируемые ЭРГ и ЗВП, нистагм, проблемы с фиксацией.

Необходимо отметить, однако, ради исторической справедливости, что новое — это хорошо забытое старое. Уже на заре изучения электрического фосфена (в 1940-е и затем в многочисленных исследованиях в 1970-е годы) определение фосфенов предназначалось именно для диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва, и этот метод стал необходимым инструментом в комплексе ЭФИ зрительной системы [19–22]. Он продолжает активно использоваться как электрофизиологический экспресс-тест в клинической практике офтальмологических учреждений России.

Порог ЭВФ определяют как минимальный электрический ток, вызывающий восприятие фосфена в любом месте поля зрения.

Исследования показывают, что существует взаимосвязь между пороговой амплитудой стимула (силой тока), при котором возникает фосфен, и частотой электрической стимуляции. В серии экспериментов [35, 41] самые низкие значения порогов были обнаружены в диапазоне частот около 20 Гц. В работах этих авторов для транскорнеальной ЭС (ТЭС) использовали двухфазные импульсы тока длительностью 10 мс при частоте стимула 3, 6, 9, 20, 40, 60 и 80 Гц. ЭС выполняли с помощью нитевых электроретинографических электродов. Для облегчения восприятия тонких фосфенов измерения порогов проводили в темноте с тусклым рассеянным светом (ближе к мезопическим условиям) [41]. Во всех исследованиях пороги ЭВФ показали значительно более низкие значения у здоровых лиц, чем у пациентов с заболеваниями сетчатки [35, 36] на всех протестированных частотах. При этом самые высокие пороги возникновения фосфена (наименьшая ЭЧ сетчатки) на всех частотах обнаружены при окклюзии артерии сетчатки, средние значения порогов в порядке возрастания выявлены для пациентов с болезнью Штаргардта, первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и неартериитической передней ишемической оптической нейропатией (НАИОН). Примечательно, что во всех группах пациентов, так же как и у здоровых лиц контрольной группы, самые низкие пороги ЭВФ были обнаружены на частоте около 20 Гц (18,7–27,5 Гц). Эти закономерности не зависели от типа стимулирующего электрода для ТЭС, примененного в разных исследованиях. Они описаны при использовании в качестве рабочего DTL-электрода [35, 41] и электродов — контактных линз [36].

Знание частоты, оптимальной для определения порогов ЭВФ, важно, чтобы избежать или минимизировать

неприятные ощущения при тестировании пациентов с поздними стадиями заболеваний сетчатки, для которых порог ЭЧ сетчатки очень высок. По мнению этих авторов, применение в зрительных протезах частотного диапазона 20–25 Гц сможет нивелировать негативные последствия от долговременной ЭС пациентов [41]. С другой стороны, применение частоты, которая вызывает фосфен при минимальном пороговом значении электрического тока, может оказаться полезной рекомендацией при выборе режимов ЭС в терапии, которые требуют гораздо более длительной процедуры стимуляции, чем в диагностических тестах, занимающих от 2 до 5 минут на одно обследование. Частота 20 Гц — один из кандидатов на такой оптимальный параметр.

Заметим, однако, что в недавнем исследовании обнаружены несоответствия во взаимосвязи между условиями окружающего освещения и зависимостью фосфенов от частоты стимуляции при транскраниальной ЭС (tES) [51]. У 24 субъектов авторы изучали изменение порогов ЭВФ в скотопических (темновая адаптация), фотопических (световая адаптация) и мезопических условиях («умеренно тусклых») освещения при частоте стимуляции 10, 13, 16, 18, 20 Гц. Минимальные пороги фосфена были обнаружены при 16, 10 Гц — в скотопических и 20 Гц — в фотопических условиях освещения. Существенно, что абсолютные значения порогов ЭЧ для мезопического освещения были значительно ниже, чем и при темновой (на 60 %), и при световой (на 56 %) адаптации.

Это говорит о том, что мезопические условия в помещении оптимальны и для выполнения диагностических тестов с определением фосфенов, и для стимулирующей терапии заболеваний органа зрения.

Результаты исследования научной группы I. Evans [51] демонстрируют, что окружающее освещение является важным фактором в обнаружении фосфенов и, по крайней мере при tES, мезопические условия наиболее подходят для определения порогов фосфена в любых клинических ситуациях.

До настоящего времени продолжает дискутироваться вопрос о том, где точно в зрительной системе генерируются электрические фосфены.

Однако еще в ранних работах А.И. Богословского и его коллег было доказано, что анатомо-физиологическим субстратом первого (около-порогового) импульса электрического фосфена является сетчатка, а не зрительный нерв [19–22]. При этом первичный фосфен возникает не в фоторецепторах, а во внутреннем ядерном слое сетчатки, прежде всего в биполярных клетках. В тех же работах было обнаружено, что отдельный вклад в электрический фосфен дают нейроны колбочковой и палочковой системы сетчатки. Принципиально важным фактом, показанным в этих ранних исследованиях, является то, что пороговый фосфен возникает при первичном раздражении палочковой системы. Колбочковая система подключается при раздражении токами большой силы, когда появляется цветной фосфен. Однако при усилении

тока он может возбуждать не только нейроны сетчатки, но и непосредственно аксоны ГКС, ствол зрительного нерва и даже высшие зрительные центры.

Исследования других научных групп подтвердили, что структура, чувствительная к электрическому импульсу, расположена проксимальнее фоторецепторов [31, 32]. Предположительно электрический ток первично стимулирует сетчатку в области биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток с их тормозными обратными связями (то есть внутренний ядерный слой сетчатки), но не ганглиозные клетки или их аксоны. Предположение, что биполярные клетки и их синапсы являются предпочтительной мишенью ЭС, доказывают хорошо регистрируемые электрически вызванные ответы сетчатки животных с моделью пигментного ретинита, у которых отсутствуют функционирующие фоторецепторы и ЭРГ на свет [23, 31, 32, 52]. В последующем применение агониста глутамата DL-2-амино-4-фосфорномасляной кислоты (АРВ) также показало, что ON-биполярные клетки и связанные с ними сети участвуют в происхождении фосфенов. М.М. Slaughter и R.F. Miller [53] обнаружили, что АРВ устраняет вызванные светом реакции деполяризующихся ON-биполярных клеток, не влияя на какие-либо другие клетки сетчатки.

В ранних классических исследованиях А.И. Богословского было установлено, что в ходе темновой адаптации ЭЧ снижается сначала быстро, затем медленнее, а при световой адаптации ЭЧ сначала нарастает и достигает максимума, а затем снижается [19]. Продолжительность (время) адаптации до перехода кривой ЭЧ из возрастающей в снижающуюся тем короче, чем выше яркость адаптирующего света. При слабом освещении, то есть в мезопических условиях, ЭЧ долгое время может оставаться приблизительно на одном и том же уровне. Показано, что повышение ЭЧ при световой адаптации и понижение ЭЧ при темновой адаптации зависят от соответствующего изменения возбудимости как нейронов сетчатки, так и более высоких зрительных центров. А.И. Богословским было установлено, что критическая частота исчезновения мельканий (КЧИМ) при электрическом раздражении глаза в условиях темновой и световой адаптации изменяется так же, как и ЭЧ сетчатки, то есть темновая адаптация понижает ее, а световая — повышает. При длительном пребывании на свету КЧИМ начинает вновь снижаться [19].

В недавних исследованиях [35] отмечается, что пороги ЭВФ максимальны для очень низких частот (например, 3 Гц) и затем непрерывно уменьшаются по мере увеличения частоты стимула до достижения частоты около 20 Гц. Хорошо известно, что критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) для адекватных (световых) стимулов зависит от интенсивности света (закон Ферри — Портера). В скотопических условиях палочки реагируют на частотах около 22–25 Гц, а в фотопических условиях колбочки способны достигать более высокой КЧСМ, чем палочки. Поэтому тот факт, что пороги ЭВФ

минимальны при частоте стимуляции 20 Гц и у здоровых лиц, и при многих заболеваниях сетчатки [35], подтверждает, что палочковая система более вовлечена в генерацию электрически вызванных фосфенов, чем колбочковая.

Необходимо отметить, что КЧИМ для электрического фосфена резко отличается от типичного КЧСМ при воздействии на глаз мелькающим светом. Электрическое раздражение, подаваемое ритмически, вызывает прерывистый фосфен, который не сливается при увеличении частоты в немигающее световое ощущение, а исчезает вовсе. Кроме того, при одинаковой субъективной яркости световых явлений, вызванных электрическим и адекватным (световым) раздражителем, световое впечатление от адекватных раздражителей уже кажется слитным, когда электрический фосфен все еще производит мелькания. С увеличением интенсивности тока КЧИМ фосфена увеличивается. Это резкое расхождение подтверждает, что возбуждающее действие тока на глаз не связано прямо с фотохимическими процессами в сетчатке (например, с разложением зрительного пигмента).

С другой стороны, именно регенерация родопсина является одним из важнейших факторов, снижающих возбудимость нейронов зрительной системы в темноте (повышающих порог ЭЧ). Поскольку темновая адаптация всегда сопровождается регенерацией зрительного пигмента, то после световой адаптации в темноте наблюдается резкое падение ЭЧ глаза.

В исследованиях отечественной школы клинической электрофизиологии зрения проводят раздельное исследование порогов возникновения электрического фосфена на частоте стимуляции 5 или 10 Гц и затем — определение частоты исчезновения мелькающего фосфена (КЧИМ) при плавном возрастании частоты стимуляции [19–22]. Школой А.И. Богословского было показано, что ЭЧ сетчатки может изменяться под действием различных гетерогенных раздражителей. Общая закономерность состоит в следующем: слабые и сравнительно кратковременные раздражители повышают ЭЧ, раздражители средней силы заметного влияния не оказывают, а сильные и длительные снижают ее [19]. В фундаментальном труде профессора А.И. Богословского обнаружено, что утомление вследствие динамического труда, физическое утомление и мыслительная деятельность повышают пороги, а статическая работа, напротив, не дает сдвигов в ЭЧ сетчатки, кроме того, им установлено, что адреналин повышает ЭЧ, а пилокарпин снижает ее. Добавим также, что им установлена возможность изменения ЭЧ по принципу условного рефлекса, доказывающая, что электрическая чувствительность сетчатки может регулироваться корой головного мозга.

Учитывая все эти закономерности, можно предположить, что в экстремальных ситуациях, требующих быстрого принятия решения, креативного мышления и физической нагрузки, временное повышение или понижение порогов ЭЧ сетчатки будет зависеть от важности

задания, его длительности, степени ответственности и наличия стрессорных факторов в тестируемый период эксперимента. Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают это предположение.

В классических исследованиях А.И. Богословского установлены также суточные колебания ЭЧ с максимумом к часу дня и минимумом в ночное время [19]. Эти наблюдения хорошо объясняют обнаруженную в нашем исследовании разницу между результатами утренних и вечерних измерений порогов ЭЧ сетчатки в начале исследования и при завершении эксперимента. Однако в наших исследованиях циркадианные влияния нарушались (разница ЭЧ практически отсутствовала) в период с 5-го до 7-го месяца эксперимента, что может быть связано с высокой психологической или физической нагрузкой (проводимыми в этот период двухдневной депривацией сна, повышенной силовой нагрузкой и другими вызовами). Они также могут быть связаны с проявлением адаптации членов экипажа к условиям длительной изоляции.

Электрическая лабильность зрительного нерва показала большую устойчивость к условиям эксперимента, чем пороги ЭЧ сетчатки, хотя наблюдалось небольшое, но статистически значимое возрастание лабильности в период наибольшей нагрузки на экипаж (5–7 мес.).

Важно отметить, что знание закономерностей изменений порогов ЭЧ сетчатки и электрической лабильности зрительного нерва как проявлений адаптации экипажа к экстремальным условиям среды, ответа на физическую и психоэмоциональную нагрузку позволит определять критерии (биомаркеры), дифференцирующие адаптационную реакцию от функциональной дисфункции сетчатки и зрительного нерва у экипажа в космическом полете.

Исследование ЭЧ является тестом на функциональное состояние сетчатки, прежде всего биполярных клеток палочковой системы при невысоких порогах ЭЧ. Патология аксонов ГКС при оптической нейропатии разной этиологии также сопровождается резким снижением ЭЧ. Однако это справедливо только в тех случаях, когда не функционируют периферические волокна зрительного нерва. В тех же случаях, когда поражены только макулярные волокна (папилломакулярный пучок), ЭЧ

обычно бывает в норме [19]. Напротив, тест на электрическую лабильность оценивает функциональное состояние именно папилломакулярного пучка зрительного нерва. Поскольку при папиллоэдеме поражается прежде всего папилломакулярный пучок, исследование электрической лабильности в комплексном тесте ЭЧИЛ может потенциально стать полезным экспресс-тестом для оценки функции центрального пучка волокон зрительного нерва и риска развития (или дополнить диагностику) SANS у космонавтов в длительных космических полетах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены закономерности изменения электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва, отражающие ход адаптации экипажа к экстремальным условиям среды, ответы зрительной системы на физическую и психоэмоциональную нагрузку. Дальнейшее исследование ЭЧИЛ в изоляционных экспериментах возрастающей длительности позволит определить критерии (биомаркеры), дифференцирующие индивидуальную адаптационную реакцию от функциональной дисфункции сетчатки и зрительного нерва у экипажа в космическом полете.

Лабильность зрительного нерва показала большую устойчивость к условиям эксперимента, чем пороги ЭЧ сетчатки. Исследование электрической лабильности в комплексном тесте ЭЧИЛ является потенциально полезным экспресс-тестом на борту МКС для оценки функционального состояния папилломакулярного пучка волокон зрительного нерва и риска развития (или диагностики) SANS у космонавтов в длительных космических полетах.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — концепция, координация исследований, редактирование;
Зуева М.В. — концепция, анализ литературы и полученных данных, написание текста;
Котелин В.И. — сбор материала и анализ данных, написание текста;
Манько О.М. — организация эксперимента на борту и анализ данных;
Егорова И.В. — обучение методике членов экипажа, анализ данных;
Цапенко И.В. — обсуждение материала и редактирование текста;
Алескеров А.М. — статистический анализ данных, обсуждение материала;
Подьянов Д.А. — обсуждение материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mader TH, Gibson CR, Pass AF, Kramer LA, Lee AG, Fogarty J. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology*. 2011;118:2058–2069. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.021.
- Mader TH, Gibson CR, Otto CA, Sargsyan AE, Miller NR, Subramanian PS. Persistent asymmetric optic disc swelling after long-duration space flight: implications for pathogenesis J. *Neuroophthalmol*. 2017;37:133–139. doi: 10.1097/WNO.0000000000000467.
- Wiener TC. Space obstructive syndrome: intracranial hypertension, intraocular pressure, and papilledema in space. *Aviat Space Environ Med*. 2012;83:64–66. doi: 10.3357/ASEM.3083.2012.
- Богомолов ВВ, Кузьмин МП, Даниличев СН. Внутречерепная гипертензия у астронавтов при длительной микрогравитации. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015;49(4):54–58. Bogomolov VV, Kuzmin MP, Danilichev SN. Intracranial hypertension in astronauts in long-term microgravity. *Aerospace and environment medicine*. 2015;49(4):54–58 (In Russ.).
- Patel N, Pass A, Mason SS, Gibson ChR, Otto Ch. Optical Coherence Tomography Analysis of the Optic Nerve Head and Surrounding Structures in Long-Duration International Space Station Astronauts. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:193–200. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6226.
- Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018;19(8):93. doi: 10.1186/s10194-018-0919-2.
- Lee AG, Mader TH, Gibson CR, Brunstetter TJ, Tarver WJ. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS). *Eye (Lond)*. 2018;32:1164–1167. doi: 10.1038/s41433-018-0070-y.
- Lee AG, Mader TH, Gibson CR. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity* 2020;6:7. doi: 10.1038/s41526-020-0097-9.
- Макаров ИА, Даниличев СН. Отек зрительного нерва в космическом полете: патогенез, диагностика и мониторинг. *Офтальмология*. 2020;17(4):752–760. Makarov IA, Danilichev SN. Papilledema in Space Flight: Pathogenesis, Diagnostics and Monitoring. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):752–760 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-752-760.
- Roy-O'Reilly M, Mulavara A, Williams T. A review of alterations to the brain during spaceflight and the potential relevance to crew in long-duration space exploration. *Microgravity*. 2021;7:5. doi: 10.1038/s41526-021-00133-z.

11. Khosravi EA, Hargens AR. Visual disturbances during prolonged space missions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(1):69–73. doi: 10.1097/ICU.0000000000000724.
12. Ong J, Tavakkoli A, Strangman G, Zaman N, Kamran A, Zhang Q, Ivkovic V, Lee AG. Neuro-ophthalmic imaging and visual assessment technology for spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS). *Survey of Ophthalmol*. 2022;67(5):1443–1466. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.04.004.
13. Wostyn P, Gibson CR, Mader TH. Optic Disc Edema in Astronauts from a Choroidal Point of View. *Aerospace Med Hum Perform*. 2022;93(4):396–398. doi: 10.1037/AMHP.6010.2022.
14. Nelson ES, Mulugeta L, Myers JS. Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. *Life*. 2014;4(4):621. doi: 10.3390/life4040621.
15. Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. *Arch Neurol*. 1987;44(2):170–175.
16. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(6):702–719. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001.
17. Moss HE, Park JC, McAnany JJ. The Photopic Negative Response in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3709–3714. doi: 10.1167/iov.15-16586.
18. Atilla H, Tekeli O, Örnek K, Batioglu F, Elhan AH, Eryilmaz T. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *J Clin Neurosci*. 2006;13:55–59. doi: 10.1016/j.jocn.2005.02.007.
19. Богословский АИ. Проблема электрической чувствительности глаза. Проблемы физиологической оптики (ПФО). 1944;2:136–172.
20. Bogoslovsky AI. The problem of the electrical sensitivity of the eye. *Problems of physiological optics*. 1944;2:136–172 (In Russ.).
21. Богословский АИ, Ковальчук НА. Электрический фосфен в офтальмологии. В кн.: Офтальмологическая электродиагностика. М., 1980. С. 62–69.
22. Bogoslovsky AI, Kovalchuk NA. Electric phosphene in ophthalmology. In: *Ophthalmic electrodiagnostics*. Moscow; 1980. P. 62–69 (In Russ.).
23. Богословский АИ, Семеновская ЕН. Методические указания о применении комплексного метода исследований функций органа зрения электрическими и адекватными световыми стимулами в практике офтальмологических учреждений. М.: Наука; 1971. 33 с.
24. Bogoslovsky AI, Semenovskaya EN. Guidelines on the application of a comprehensive method for studying the functions of the organ of vision with electrical and adequate light stimuli in the practice of ophthalmological institutions. Moscow: Nauka; 1971. 33 p. (In Russ.).
25. Семеновская ЕН. Электрофизиологические исследования в офтальмологии. М.: Медгиз; 1963. 279 с.
26. Semenovskaya EN. Electrophysiological research in ophthalmology. Moscow: Medgiz; 1963. 279 p. (In Russ.).
27. Westheimer GKL, Alm A. Entoptic phenomena. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. 10th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003. P. 441–452.
28. Fugelsang C, Narici L, Picozza P, Sannita WG. Phosphenes in low earth orbit: survey responses from 59 astronauts. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77:449–452.
29. Purkinje JE. *Beitrage zur Kenntnis des Sehens in subjektiver Hinsicht*. Prague: JG Calve; 1819.
30. Bogoslovsky AI, Sigal J. La phenomenologie du phosphene electrique. *J. Physiol*. 1947;39:87–99.
31. Barlow HB, Kohn HI, Walsh EG. Visual sensations aroused by magnetic fields. *Amer. J. Physiol*. 1947;148:372–375.
32. Gebhard JW. Motokawa's studies on electric excitation of the human eye. *Psychol Bull*. 1953;50:73–111.
33. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol*. 1968;196:479–493.
34. Knoll M, Welp E. Comparison of excitation conditions, shapes, and movement of optic and electric phosphenes. *Elektromed Biomed Tech*. 1968;13:128–134.
35. Potts AM, Inoue J, Buffum D. The electrically evoked response of the visual system (EER). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1968;7:269–278.
36. Potts AM, Inoue J. The electrically evoked response (EER) of the visual system. II. Effect of adaption and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1969;8:605–612.
37. Miyake Y, Yanagida K, Yagasaki K. Clinical application of EER (electrically evoked response). (1) Analysis of EER in normal subjects (author's transl). *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1980;84:354–360.
38. Miyake Y, Yanagida K, Yagasaki K. Clinical application of EER (electrically evoked response). Analysis of EER in patients with optic nerve disease (author's transl). *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1980;84:2047–2052.
39. Naycheva L, Schatz A, Röck T, Willmann G, Messias A, Bartz-Schmidt K-U, Zrenner E, Gekeler F. Phosphene thresholds elicited by transcorneal electrical stimulation in healthy subjects and patients with retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7440–7448. doi: 10.1167/iov.12-9612.
40. Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, Okawa Y, Shimojo H, Kusaka S, Tano Y, Fujikado T. Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1283–1292. doi: 10.1007/s00417-006-0260-3.
41. Inomata K, Tsunoda K, Hanazono G, Kazato Y, Shinoda K, Yuzawa M, Tanifuji M, Miyake Y. Distribution of retinal responses evoked by transscleral electrical stimulation detected by intrinsic signal imaging in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2193–2200. doi: 10.1167/iov.07-0727.
42. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Kusaka S, Nakauchi K, Ozawa M, Matsushita K, Sakaguchi H, Ikuno Y, Kamei M, Tano Y. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1411–1419. doi: 10.1007/s00417-007-0563-z.
43. Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:40–46. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130038006.
44. Roessler G, Laube T, Brockmann C, Kirschkamp T, Mazinani B, Goertz M, Walter P. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3003–3008. doi: 10.1167/iov.08-2752.
45. Gekeler F, Messias A, Ottinger M, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E. Phosphenes electrically evoked with DTL electrodes: a study in patients with retinitis pigmentosa, glaucoma, and homonymous visual field loss and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4966–4974. doi: 10.1167/iov.06-0459.
46. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, Koch J, Kusnyerik A, Peters T, Stingl K, Sachs H, Stett A, Szurman P, Wilhelm B, Wilke R. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*. 2011;278:1489–1497.
47. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:460–469. doi: 10.1001/archophth.122.4.460.
48. Pardue MT, Phillips MJ, Yin H, Sippy BD, Webb-Wood S, Chow AY, Ball SL. Neuroprotective effect of subretinal implants in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:674–682. doi: 10.1167/iov.04-0515.
49. Ciavatta VT, Kim M, Wong P, Nickerson JM, Shuler RK Jr, McLean GY, Pardue MT. Retinal expression of Fgf2 in RCS rats with subretinal microphotodiode array. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4523–4530. doi: 10.1167/iov.08-2072.
50. Schmid H, Herrmann T, Kohler K, Stett A. Neuroprotective effect of transretinal electrical stimulation on neurons in the inner nuclear layer of the degenerated retina. *Brain Res Bull*. 2009;79:15–25. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.12.013.
51. Morimoto T, Fujikado T, Choi JS, Kanda H, Miyoshi T, Fukuda Y, Tano Y. Transcorneal electrical stimulation promotes the survival of photoreceptors and preserves retinal function in Royal College of Surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4725–4732. doi: 10.1167/iov.06-1404.
52. Ni YQ, Gan DK, Xu HD, Xu GZ, Da CD. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on light-induced photoreceptor degeneration. *Exp Neurol*. 2009;219:439–452. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.06.016.
53. Sato T, Fujikado T, Lee TS, Tano Y. Direct effect of electrical stimulation on induction of brain-derived neurotrophic factor from cultured retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4641–4646. doi: 10.1167/iov.08-2049.
54. Willmann G, Schaferhoff K, Fischer MD, Arango-Gonzalez B, Bolz S, Naycheva L, Röck T, Bonin M, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E, Schatz A, Gekeler F. Gene expression profiling of the retina after transcorneal electrical stimulation in wild-type Brown Norway rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7529–7537. doi: 10.1167/iov.11-7838.
55. Evans I, Palmisano S, Croft RJ. Effect of ambient lighting on frequency dependence in transcranial electrical stimulation-induced phosphenes. *Sci Rep*. 2022;12(1):7775. doi: 10.1038/s41598-022-11755-y.
56. Crapper DR, Noell WK. Retinal excitation and inhibition from direct electrical stimulation. *J Neurophysiol*. 1963;26:924–947. doi: 10.1152/jn.1963.26.6.924.
57. Slaughter MM, Miller RF. 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retina research. *Science*. 1981;211(4478):182–185. doi: 10.1126/science.6255566.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
академик РАН, профессор, директор
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
MD, Professor, Academician, director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

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

ФГБУН «Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»
Manko Olga M.
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории «Физиология и психофизиология зрительной системы»
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0048-0425>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Egorova Irina Viktorovna — кандидат медицинский наук, заведующая отделением электрофизиологической и психофизиологической диагностики зрительной системы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0636-1734>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Tsapenko Irina Vladimirovna
кандидат биологических наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

ФГБУН «Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»
Aleskerov Ahmed Magomedaliyevich
младший научный сотрудник лаборатории «Физиология и психофизиология зрительной системы»
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0807-7734>

ФГБУН «Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»
Podyanov Dmitry Afonasyevich
младший научный сотрудник лаборатории «Физиология и психофизиология зрительной системы»
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9290-5664>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
MD (Biol.), Professor, head of S.V. Kravkov Department of 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
Kotelin Vladislav I.
PhD, researcher, S.V. Kravkov Department of clinical physiology of vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
Manko Olga M.
MD, leading researcher, head of the Laboratory “Physiology and Psychophysiology of the Visual System”
Khoroshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0048-0425>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Egorova Irina V.
PhD, head of the Department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of the visual system
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0636-1734>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tsapenko Irina V.
PhD (Biol.), chief specialist of S.V. Kravkov Department of clinical physiology of vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
Aleskerov Ahmed M.
junior researcher, Laboratory “Physiology and Psychophysiology of the Visual System”
Khoroshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0807-7734>

Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
Podyanov Dmitry A.
junior researcher, Laboratory “Physiology and Psychophysiology of the Visual System”
Khoroshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9290-5664>