

На правах рукописи

Шмелькова Мария Сергеевна

**Клинико-генетические и биохимические аспекты наследственных
оптических нейропатий**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шерemet Наталия Леонидовна

Официальные оппоненты:

Киселева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований

Серова Наталья Константиновна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ «Национальный медицинский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, главный научный сотрудник, руководитель группы офтальмологических исследований

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится 12 февраля 2024 года в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М.Краснова», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Наследственные оптические нейропатии (НОН) – группа митохондриальных заболеваний, к которым относятся наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ), обусловленная мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК), а также аутосомно-доминантная оптическая нейропатия (АДОН) и аутосомно-рецессивная оптическая нейропатия (АРОН), обусловленные мутациями в ядерной ДНК (ядДНК).

Хотя мутации, ассоциированные с тремя группами НОН различны, патогенез, характеризующийся нарушением функционирования митохондрий, у этих заболеваний схож. Несмотря на высокий научный интерес, некоторые аспекты НОН до сих пор остаются малоизученными.

Некоторые авторы полагают, что способность к успешной компенсаторной активации митохондриального биогенеза и увеличение количества митохондриальных копий определяет пожизненное здоровое носительство или, наоборот, предрасположенность к развитию в дальнейшем заболевания [Giordano C et al., 2014]. Однако, исследование, на основании которого были сделаны выводы, включало только анализ образцов периферической крови, что может повышать вариабельность результатов за счет контаминации тромбоцитами.

На сегодняшний день универсального, высокочувствительного и высокоспецифического биохимического теста для диагностики НОН не существует. В виду этого, актуальным представляется поиск и исследование биомаркеров, которые были изучены и могут быть использованы при других митохондриальных заболеваниях.

Известно, что дефицит фолиевой кислоты в организме может приводить к нарушению переноса электронов по электронтранспортной цепи митохондрий, снижению продукции АТФ и накоплению активных форм кислорода [Raman R. et al., 2017]. Важным участником обмена фолатов выступает витамин В12

(цианкобаламин). При его недостатке работа фолатного цикла нарушается, а фолиевая кислота в неактивной форме не усваивается организмом. Известно, что у многих пациентов с митохондриальными заболеваниями наблюдается вторичное снижение фолиевой кислоты в крови, что необходимо корректировать назначением препаратов фолиевой кислоты [Ormazabal A, 2015]. Поэтому, актуальным представляется оценка уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови пациентов с НОН.

Микроангиопатические изменения при НОН являются характерными признаками заболевания [Carelli V. Et al., 2004]. Исследование особенностей кровотока сетчатки и зрительного нерва с помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) в комплексе с другими диагностическими методами могут способствовать более глубокому пониманию пусковых патогенетических процессов, происходящих при НОН.

Первыми при манифестации НОН поражаются ганглиозные клетки сетчатки (ГКС). Оценка амплитуды и латентности фотопического негативного ответа (ФНО) помогает определить степень вовлеченности в процесс ГКС и прогноз дальнейшего течения НОН.

При проведении молекулярно-генетического анализа у 90% пациентов с НОНЛ определяются три основные мутации мтДНК (m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C) [Yu-Wai-Man et al., 2016]. Однако у части пациентов с клинической картиной НОНЛ поиск этих мутаций, а также анализ всей последовательности мтДНК для поиска редких патогенных вариантов не дает результатов [Gerber et al., 2017, Zucarelli M. Et al., 2020]. В связи с этим исследование новых генетических вариантов и локусов, ассоциированных с НОН, является актуальным.

Целью настоящей работы является изучение клинико-генетических и биохимических аспектов наследственных оптических нейропатий.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить количество копий мтДНК в клетках крови и фибробластах у пациентов с НОН и их здоровых родственников, оценить их протективное значение для развития заболевания.
2. Определить концентрацию и оценить диагностическую значимость биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в плазме крови у пациентов НОНЛ.
3. Оценить уровень витамина В12 и фолиевой кислоты в крови у пациентов с НОН.
4. Провести поиск мутаций в ядерном гене *DNAJC30* у пациентов с клинической симптоматикой НОН, определить долю пациентов с патогенными вариантами в данном гене среди всех пациентов с клинической картиной НОНЛ.
5. Изучить особенности кровотока в сосудах ДЗН, перипапиллярной и макулярной зон с помощью ОКТ-ангиографии у пациентов с НОН.
6. Изучить функциональные особенности ганглиозных клеток сетчатки с помощью оценки ФНО у пациентов с НОН.

Научная новизна

Впервые в российской популяции пациентов была проведена оценка количества копий мтДНК в клетках крови и фибробластах пациентов с НОНЛ и их родственников.

У пациентов с НОНЛ выявлено статистически достоверное повышение концентрации плазменного маркера FGF-21 по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Статистически значимых различий для маркера GDF-15 в данных группах не обнаружено.

У пациентов с НОН выявлено снижение уровня фолиевой кислоты ниже или на границе нижней цифры референсных значений, а также по сравнению с пациентами с оптической нейропатией иного генеза и группой здоровых добровольцев.

Впервые в российской популяции у пациентов с клинической симптоматикой НОНЛ, но без лабораторно подтвержденных мутаций в

мтДНК был проведен анализ ядерного гена *DNAJC30*, в результате которого в 22% случаев была обнаружена гомозиготная мутация с.152A>G. Впервые дана клиническая характеристика АРОН, ассоциированной с мутацией с.152A>G в гене *DNAJC30*.

Отмечено частичное или полное восстановление зрительных функций в 62% случаев у пациентов с мутациями в гене *DNAJC30* по сравнению с 26% пациентов с мутациями мтДНК.

Содержание витамина В12 в сыворотке крови у большинства пациентов с НОН находится в пределах референсных значений, однако значительно отличается от группы здоровых добровольцев.

С помощью метода ОКТ-ангиографии впервые в РФ была проведена оценка сосудистых изменений у пациентов с НОН.

Впервые в РФ была проведена оценка ФНО при регистрации фотопической ЭРГ, что позволило оценить функциональные способности ГКС у пациентов с НОН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования показали высокую теоретическую и практическую информативность комплексной клиническо-генетической и биохимической диагностики НОН.

Проведена оценка количества копий мтДНК, а также оценка активности митохондриального биогенеза у пациентов с НОН и бессимптомных носителей.

Выявлены метаболические нарушения у пациентов с НОНЛ, связанные с снижением уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови.

Описана новая мутация в ядерном гене *DNAJC30* у пациентов с ранее не обнаруженными мутациями мтДНК, ассоциированными с НОН. Это расширяет спектр генетического поиска у пациентов с клиническими проявлениями НОНЛ, а также дает возможность постановки диагноза и выбора тактики ведения и лечения пациентов.

Описаны изменения в сосудах микроциркуляторного кровотока ДЗН и сетчатки у пациентов на разных стадиях НОН, определены корреляции с особенностями течения заболевания, которые могут помочь практикующим врачам повысить точность диагностики и определить прогноз заболевания.

Методология исследования

Методологической основой работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Копийность мтДНК в клетках периферической крови и фибробластах у пациентов с НОНЛ не отличалась от группы здорового контроля.
2. Диагностическая значимость определения концентрации биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в крови у пациентов с НОНЛ не выявлена.
3. У пациентов с НОН выявлено снижения уровня фолиевой кислоты по сравнению с пациентами с оптической нейропатией иного генеза и группой здоровых добровольцев, а также снижение содержания витамина B12 в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых добровольцев.
4. У 22% пациентов с клиническим диагнозом НОНЛ была обнаружена мутация с.152A>G в ядерном гене *DNAJC30*.
5. У пациентов с мутацией с.152A>G гена *DNAJC30* в 62 % случаев отмечалось частичное или полное восстановление зрительных функций.
6. С помощью метода ОКТ-ангиографии впервые в РФ была проведена оценка сосудистых изменений у пациентов с НОН.
7. Анализ показателей ОКТА выявил нарушение сосудистой плотности сетчатки и ДЗН, а также более высокие показатели толщины СНВС и сосудистой плотности ДЗН в височном сегменте у пациентов после 1

года заболевания с остротой зрения 0,5-1,0 по сравнению с пациентами с более низкой остротой зрения.

8. Амплитуда ФНО позволяет оценить функциональное состояние ГКС у пациентов с НОН.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, использованием современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и лабораторных исследований.

Основные положения диссертации доложены на XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения 2018», XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения 2019», «Mitochondria in human disease», Stockholm, 2019, XX Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии», 2020, XXVI Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые Ночи», 2020, XII Съезде офтальмологов России, 2020.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в проведении клинических и экспериментальных исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» и офтальмологической клиники «Эксимер».

Публикации по теме исследования

По теме работы опубликовано 14 печатных работ, из них 8 - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, получен патент на изобретение «Способ коррекции окислительного стресса при наследственной оптической нейропатии Лебера» № 2704 013 от 18.04.2019.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 158 источников, из них 11 отечественных и 149 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

В исследование были включены 95 пациентов (189 глаз) с НОН. Средний возраст на момент обследования $31,5 \pm 9,71$ лет (размах 17-42).

Критерием исключения из исследования было наличие других глазных заболеваний, кроме НОН, которые могли повлиять на изменение функции зрения и результаты обследования.

Помимо традиционных офтальмологических методов обследования пациентам оценивали цветовое зрение по полихроматическим таблицам для исследования цветоощущения Е.Б. Рабкина, проводили компьютерную периметрию с помощью статической программы N Dynamic, при низкой остроте зрения – по программе LVC (Low vision) на периметре Octopus 900 (Interzeag AG, Switzerland), а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) с выполнением сканирования в режимах линейных сканов (cross line), карты толщины сетчатки в режиме MM5, ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и карты

толщины комплекса ГКС (протокол GCC – Ganglion Cell Complex) (томограф xR Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA, USA с ПО AngioVue с программным обеспечением AngioAnalytics Phase 7.0).

Методом ОКТА были обследованы 29 больных с НОН, а также 15 здоровых добровольцев из группы контроля. В макулярной области измерялась относительная плотность сосудистого русла сетчатки (Vessel Density, VD %) - отношение площади, занимаемой сосудами в исследуемой зоне, к общей площади этой зоны. Измерения проводились в фовеальной зоне, в парафовеа и перифовеа. Зоны парафовеа и перифовеа подразделялись для анализа дополнительно на 4 квадранта: темпоральный, назальный, верхний и нижний. Скан HD Angio Disc размером 4,5x4,5мм выполнялся в зоне ДЗН и перипапиллярной области с разрешением 400x400 пикселей.

Анализ ФНО проводили у 14 пациентов (28 глаз) с подтвержденным диагнозом НОН, а также у 9 человек (18 глаз) группы контроля. Регистрировали фотопическую (колбочковую) ЭРГ по стандартной методике, оценивали амплитуду и латентность фотопического негативного ответа (ФНО) («Tomey EP-1000 Multifocal», Германия). Группы пациентов и группы контроля во всех исследованиях были однородны по возрасту (критерий Колмогорова-Смирнова, $p > 0,1$).

В исследование по измерению уровня фолиевой кислоты и витамина В12 были включены 28 пациентов с НОН. Средний возраст пациентов – $28,2 \pm 5,3$ лет. Группу сравнения составили 54 пациента с оптической нейропатией (ОН) воспалительного, травматического, компрессионного генеза (возраст $49,0 \pm 16,0$). В группу контроля вошло 15 здоровых добровольцев (возраст $33,2 \pm 5,4$). Для определения уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови применяли микробиологический тест с использованием микропланшета, покрытого *Lactobacillus rhamnosus*. Уровень витамина В12 в сыворотке крови определяли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, (анализатор Architect i2000 (Abbott)).

Для выявления активации биогенеза митохондрий (т.е. увеличения их количества) использовался метод оценки количества мтДНК в клетках крови и фибробластах 17 пациентов, 16 родственников, носителей мутаций без клинических проявлений и 9 здоровых добровольцев.

Копийность мтДНК в клетках крови и фибробластах кожи оценивалась с помощью ПЦР в реальном времени. Оценивалось соотношение количества мтДНК мишеней к ядерным генам известной копииности у пациентов и в контрольной группе, совпадающей по возрасту. Праймеры для 3 митохондриальных ампликонов (ND1; ND4; D-loop) и ядерного (B2M) подобраны в лаборатории наследственных болезней обмена веществ, МГНЦ им. Н.П. Бочкова, синтез олигонуклеотидов проведен в компании Евроген (Россия). Эффективность ПЦР-РВ оценивалась по стандартной кривой в диапазоне количества ДНК от 50 до 0,8 нг/реакцию. В качестве матрицы использовались серийные разведения ДНК.

Имуноферментный анализ (ИФА) для измерения концентрации биомаркеров FGF – 21 и GDF – 15 проводился 23 пациентов с НОНЛ и 30 добровольцам группы контроля наборами Human Fibroblast Factor-21 ELISA, Human GDF-15 (Biovendor, Czech Republic) по протоколу производителя.

Поиск 19 первичных мутаций проводился на базе МГНЦ методом MLPA и методом прямого автоматического секвенирования. При отсутствии 19 первичных мутаций мтДНК проводили анализ всей последовательности мтДНК методом секвенирования нового поколения.

Секвенирование по Сенгеру для гена *DNAJC30* для выявления патогенных мутаций проведено 21 пациенту с невыявленными мутациями мтДНК и их родственникам с использованием оригинальных праймеров. Синтез олигонуклеотидов проведен в компании Евроген (Россия). Секвенирование по Сенгеру проведено на приборе ABI3500-XL фирмы Thermo Fisher (США) с использованием реактивов производителя.

Методы информационной обработки данных

Статистический анализ и оценка достоверности получаемых результатов проведены с помощью программы Statistica 6.0. Статистический анализ результатов проводили с использованием непараметрических статистик (критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговая корреляция по Спирмену, гамма корреляции, критерий Хи-квадрат Пирсона). Для характеристики рядов данных рассчитывали медиану, среднее значение, стандартное отклонение, для оценки диапазона – минимальное и максимальное значение, нижнюю и верхнюю квантили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Митохондриальный биогенез и оценка копийности мтДНК

Сравнение двух выборок (пациентов с НОНЛ и здоровых носителей) не показало различий между ними в копийности мтДНК в клетках крови (Рис.1), также не было выявлено отличия этих групп с контролем.

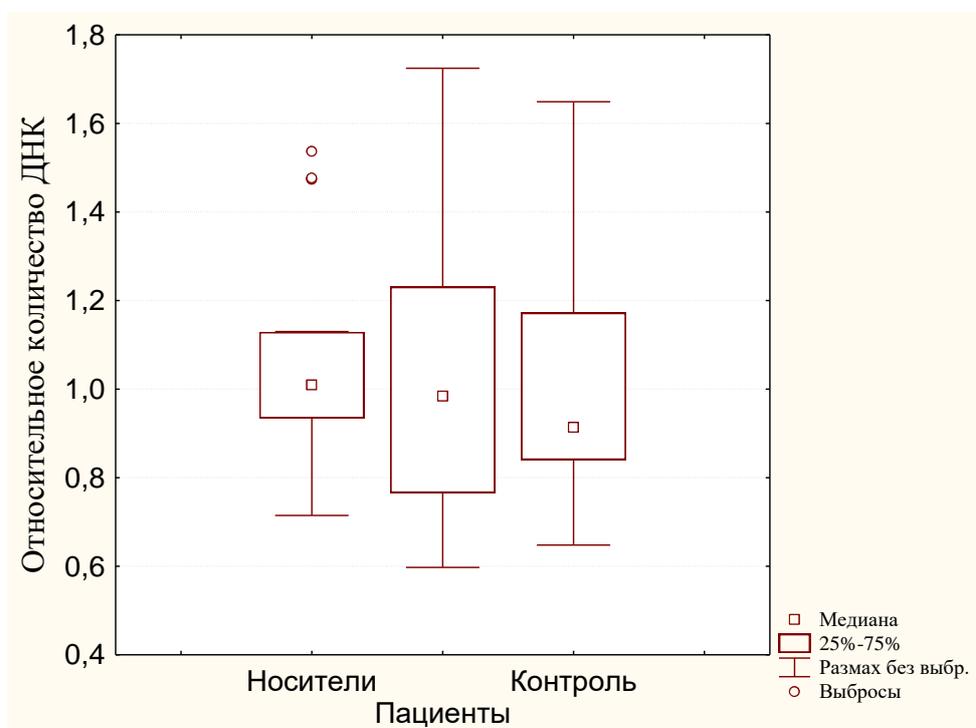


Рис.1. Относительная копийность мтДНК в клетках крови пациентов с НОНЛ, носителей мутации и контрольной выборке здоровых индивидуумов.

Корреляции между копийностью мтДНК и развитием клинической симптоматики НОНЛ получено не было.

На материале культуры фибробластов также не было получено достоверного различия копийности мтДНК у пациентов с НОНЛ по сравнению с контрольной группой.

Оценка диагностической значимости биомаркеров FGF-21 и GDF-15 для диагностики НОНЛ

Определение уровня биомаркеров FGF-21 и GDF-15 было проведено у 23 пациентов с НОНЛ с целью изучения диагностической значимости указанных биомаркеров при диагностике митохондриальных заболеваний. Выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) при сравнении FGF-21 в группах пациентов с НОНЛ $266,70 \pm 387,08$ (размах 0,000-1738,00) и контроля $124,86 \pm 158,77$ (размах 30,00-664,00). Принятые референсные значения (95% перцентилей) 0-440 пг/мл. Однако разброс показателей FGF-21 у пациентов с НОНЛ и группы контроля не позволяет однозначно оценить этот показатель как маркер заболевания.

При анализе данных по биомаркеру GDF-15 разницы получено не было. Таким образом, диагностическая значимость биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в диагностике НОН остается спорной.

Исследования фолиевой кислоты и витамина В12 у пациентов с НОН

В сыворотке крови пациентов с НОН было выявлено снижение фолиевой кислоты ниже референсных значений или на нижней границе нормы (3,1-17,5 нг/мл), в среднем $4,2 \pm 1,6$ нг/мл. В группе сравнения, которую составили пациенты с заболеваниями зрительного нерва иного генеза, содержание фолиевой кислоты составило $10,8 \pm 4,5$ нг/мл, а в группе контроля здоровых людей соответствующего пациентам с НОН возраста - $15,1 \pm 2,3$ нг/мл. При сравнении показателей фолиевой кислоты в этих трех группах пациентов были получены значимые различия $p < 3 \cdot 10^{-9}$ для 1-2 гр., $p < 1 \cdot 10^{-11}$ для 1-К гр.

Содержание витамина В12 составляло 397,4±161,1 пг/мл в группе пациентов с НОНЛ 434,6±141,7 и 593,5±85,6 соответственно в группе с ОН иного генеза и группе сравнения. И хотя только у одного пациента с НОН было получено снижение витамина В12 ниже референсных значений, при сравнении трех групп была выявлена достоверная разница между 1-К группой $p < 0,001$, между 2-К группой $p < 0,01$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Клинико-генетические особенности НОН при мутации с.152А>G в гене *DNAJC30*

В результате дополнительного генетического поиска мутаций с.152А>G (p.Tyr51Cys), с.232С>Т (p.Pro78Ser) и с.302Т>А (p.Leu101Gln) в гене *DNAJC30* у 21 пациента с клиническим диагнозом НОН и неverified мутациями яДНК и мтДНК было подтверждено наличие гомозиготной мутации с.152А>G (p.Tyr51Cys) в гене *DNAJC30*.

Возраст начала АРОН составил в среднем 21,5±8,9 лет (размах 9,1-40,5 лет. Течение АРОН соответствовало клинической картине НОНЛ, в 12 случаях сопровождалось одновременным безболезненным снижением зрения на обоих глазах, у остальных пациентов - последовательным снижением зрения с медианой разницы начала заболевания между двумя глазами 4 недели (диапазон 1нед/1год).

Оценка конечной остроты зрения была осуществлена у 13 пациентов (26 глаз) в случае раннего восстановления зрения или на момент не менее 30 месяцев наблюдения (**табл.1**). В 50% случаев (13 глаз) острота зрения восстановилась до 0,8-1,0, в 80,7% (21 глаз) - до 0,1-1,0, в 19,3% (5 глаз) острота зрения находилась в диапазоне 0,01-0,09.

Таблица 1. Распределение пациентов по остроте зрения на период наблюдения не менее 30 мес от начала заболевания.

	Острота зрения				
	0,01-0,04	0,05-0,09	0,1-0,3	0,4-0,7	0,8-1,0
Кол-во глаз	3	2	5	3	13
Кол-во глаз %	11,5	7,8	19,2	11,5	50

Выявлена высокой силы корреляционная связь между остротой зрения и показателем световой чувствительности ($K=0,88$ $p<0,001$), цветового зрения ($K=0,69$ $p<0,05$).

У пациентов с длительностью заболевания не менее 30 месяцев отмечено выраженное уменьшение толщины перипапиллярного СНВС и комплекса ГКС. Получено статистически значимое различие по средней толщине СНВС, а также СНВС в носовом, нижнем, верхнем секторах при сравнении ОКТ структур у пациентов с восстановленной ($>0,3$) и низкой ОЗ (табл. 2)

Таблица 2. Корреляции между структурными изменениями (ОСТ) и остротой зрения у пациентов с мутацией с.152А>G в гене *DNAJC30*.

Показатель ОСТ \ Группы пациентов	Высокая ОЗ $>0,3$	Низкая ОЗ	P<
Средний показатель СНВС	59,65±3,41	78,96±19,63	<0,02
Верхний квадрант	75,35±6,70	104,42±32,88	<0,02
Носовой квадрант	39,90±18,46	95,25±19,74	<0,02
Нижний квадрант	76,55±5,29	95,25±19,74	<0,03

Было отмечено восстановление зрительных функций $>0,3$ у 62% пациентов с мутациями в гене *DNAJC30* по сравнению с 26% пациентами с мутациями мтДНК.

Вклад патогенных вариантов в гене *DNAJC30* в развитие НОНЛ

Всего в исследованиях принимало участие 95 пациентов с клинической картиной НОНЛ. У 74 человек (78%, 147 глаз) обнаружены генетически подтвержденные мутацией мтДНК: 3 частые мутации мтДНК- 65%, редкие мутация мтДНК – 8%, кандидатные мутации мтДНК – 5%. У 21 человека (22%, 42 глаза) была определена гомозиготная мутация яДНК в гене *DNAJC30*, являющаяся причиной АРОН (Рис.2, табл.3).

Соотношение мужчин и женщин при НОНЛ составило 1:7,2, при АРОН - 1:9,5. Различий в половом распределении обнаружено не было.

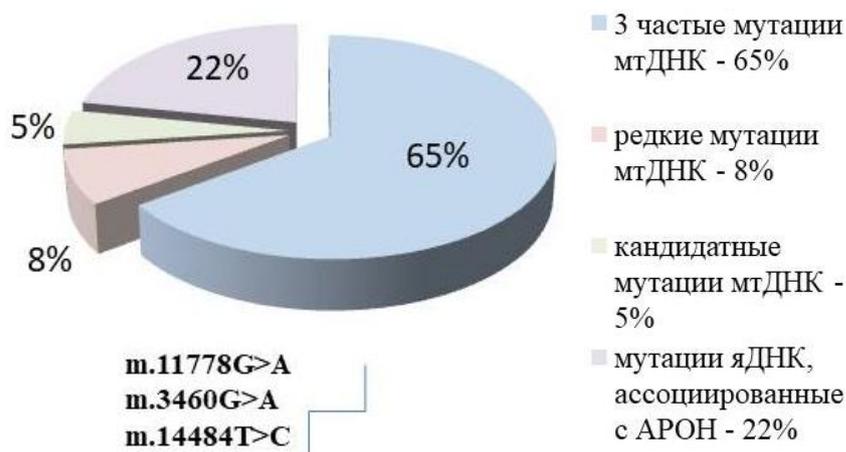


Рис. 2. Молекулярно-генетическая диагностика НОН. Представлены результаты для выборки из 95 пациентов.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от выявленного генетического дефекта.

Генетический дефект		Общее кол-во пациентов	Соотношение М/Ж
мтДНК	m.11778 G>A	40	34/6
	m.3460 G>A	15	15/0
	m.14484T>C	7	5/2
	m.4171C>A	2	2/0
	m.3472T>C	1	1/0
	m.13379 A>G	1	1/0
	m.13513 G>A	2	2/0
	m.14597 A>G	1	0/1
	m.3635G>A	5	5/0
ядНК	c.152 A>G p.(Y51C)	21	19/2
Всего		95	84/11

Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным ОКТ-ангиографии

Всех пациентов разделили на 3 группы (табл.4) в зависимости от длительности заболевания.

Таблица 4. Характеристика пациентов и показатели функций зрения у пациентов с НОН.

Возраст пациента, лет	Длительность НОН, лет	Кол-во пациентов/ Глаз	Острота зрения	MS, дБ	MD, дБ
22,7±4,2	0 - ≤ до 1 год	7/14	0,18±0,2	12,5±8,1	20,7±8,4
33,6±8,7	> 1 года - ≤ 5 лет	11/22	0,3±0,4	19,7±7,3	12,7±8,2
37,6±8,9	> 5 лет	11/21	0,18±0,2	17,4±8,8	14,3±8,1

При сравнении с контрольной группой во всех 3-х группах с НОН получена статистически значимая разница по показателям VD поверхностного сосудистого комплекса в фовеа, парафовеа (кроме пациентов до 1 года заболевания) и перифовеа на уровне $p < 0,04-0,000000$. Следует отметить, что показатель FD (Foveal Density), который определяется как суммарная относительная плотность капилляров поверхностного и глубокого сосудистого комплексов в области фовеа шириной 300 мкм вокруг фовеальной аваскулярной зоны (FAZ), отличался от группы контроля только после 1 года заболевания (2-К гр. $p < 0,0002$, 3-К гр. $p < 0,00005$). Однако при попарном сравнении групп пациентов по показателю FD отмечена статистически значимая разница во всех группах, что свидетельствует о постепенном снижении VD и в этой зоне по мере развития атрофических изменений в слое ГКС. Выявлена устойчивая корреляция между VD поверхностного и глубокого сосудистых комплексов фовеа и толщиной поверхностных ($K=0,76-0,8$, $p < 0,01$) и глубоких слоев фовеа ($K=0,72-0,81$, $p < 0,001$) после 5 лет заболевания.

Было проведено сравнение VD у пациентов с низкой остротой зрения (0,03 и ниже), с остротой зрения 0,04-0,4 и 0,5-1,0. Была выявлена значительная разница по показателям VD глубокого сосудистого комплекса в парафовеа в этих группах, при этом разница по показателям VD поверхностного сосудистого комплекса во всех секторах парафовеа и перифовеа не была получена (табл.5). Пациенты всех трех групп не отличались по возрасту начала заболевания, длительности НОН, а также структурным изменениям в макулярной области (FLV и GLV), среднему показателю СНВС и показателям СНВС в отдельных квадрантах, кроме височного (1-3 гр. $p < 0,001$), что было показано и ранее.

Таблица 5. Сравнение показателей пациентов с НОН с различным уровнем остроты зрения.

Показатели	Группы пациентов с НОН с остротой зрения			P<
	0,5-1,0	0,04-0,4	0,03 и ниже	
Показатели VD глубокого сосудистого комплекса, скан Angio Retina 3x3				
Средний показатель Whole ImageVD Deep	54,1 ±2,8	51,4 ±2,9	49,6 ±2,7	2-3 гр. 0,03
Верхняя гемисфера Superior Hemi VD Deep	54,4 ±2,4	51,4± 2,9	49,7 ±3,6	1-3гр. 0,04
Fovea Нижняя гемисфера Inferior Hemi VD Deep	53,9 ±3,4	51,3± 3,9	49,6± 2,7	1-3гр. 0,03
Показатели VD глубокого сосудистого комплекса, парафовеа, скан Angio Retina 3x3				
Средний показатель Whole ImageVD Deep Parafovea	56,8 ±2,6	54,5 ±3,1	52,0 ±3,8	1-3гр. 0,01
Верхняя гемисфера Superior Hemi VD Deep Parafovea	57,1± 2,3	54,4± 3,3	51,8 ±3,8	1-3гр. 0,01
Нижняя гемисфера Inferior Hemi VD Deep Parafovea	56,6± 3,2	54,5 ±3,2	52,2 ±2,7	1-3гр. 0,03
Темпоральный сектор Tempo VD Deep Parafovea	56,8 ±2,1	54,3± 2,7	52,7 ±2,6	1-3гр. =0,1
Верхний сектор Superior VD Deep Parafovea	57,6 ±2,2	55,1± 3,1	51,5 ±4,6	0,0009
Носовой сектор Nasal VD Deep Parafovea	56,4± 3,1	53,8± 5,6	51,8± 4,0	0,02
Нижний сектор Inferior VD Deep Parafovea	56,5± 4,3	54,6± 3,2	51,7 ±3,0	0,04
Зрительные функции				
Острота зрения	0,84± 0,23	0,11± 0,08	0,03± 0,01	1-2гр. 0,01 1-3гр. 0,00000 2-3гр. 0,0002
MS	21,7± 6,9	22,6 ±6,8	12,1 ±6,1	1-3гр. 0,006 2-3гр. 0,00006
MD	8,2 ±5,7	10,1± 5,5	21,5± 6,1	1-3гр. 0,00002 2-3гр. 0,0001

Была установлена наиболее высокая корреляционная зависимость между остротой зрения и структурными изменениями ($K=0,75$, $p<0,001$) и VD в височном сегменте ($K=0,57-0,61$, $p<0,001$).

По всем пациентам с НОН выявлена корреляция средней и высокой силы между структурными изменениями показателя средней толщины перипапиллярного СНВС, его отдельных сегментов (нижнего, носового и верхнего) и VD в перипапиллярной области и в ДЗН ($K=0,74-0,94$, $p<0,001$),

однако корреляция отсутствует с показателями сосудистой плотности и толщиной височного сегмента.

Была обнаружена высокой силы корреляция остроты зрения и VD глубокого сплетения фовеа ($K=0,82$, $p<0,05$) и очень высокой силы корреляция остроты зрения с площадью FAZ ($K=-0,94$, $p<0,005$).

Была выявлена корреляция между VD поверхностного и глубокого сосудистых комплексов только в зоне фовеа во всех группах пациентов по длительности заболевания и остроте зрения. Данный факт требует дальнейшего изучения и попытки интерпретации.

При сравнении VD ДЗН и в перипапиллярной зоне выявлено наиболее выраженное снижение показателей VD в темпоральном сегменте, в темпоральных секторах верхнего и нижнего сегмента в перипапиллярной зоне у пациентов по мере увеличения длительности НОН, что можно объяснить преимущественной потерей волокон папилломакулярного пучка и вторичными микрососудистыми изменениями.

Исследование ФНО

При сравнительном анализе показателей ФНО пациентов и группы контроля были выявлены статистически значимые различия латентности ($68,4\pm 4,01/64,28\pm 5,37$, $p<0,009$) и амплитуды ($19,91\pm 8,86/32,72\pm 12,73$, $p<0,0002$) (табл.6).

Выявлена корреляционная связь между амплитудой ФНО и остротой зрения ($K=0,33$, $p<0,05$), показателем средней световой чувствительности MS ($K=0,55$, $p<0,005$), лабильностью зрительного анализатора ($K=0,56$, $p<0,005$), амплитудой пика P100 вЗВП ($K=0,48$, $p<0,005$), КЧСМ ($K=0,5$, $p<0,005$), а также толщиной перипапиллярного СНВС в верхнем ($K=0,5$, $p<0,005$) и темпоральном секторах ($K=0,45$, $p<0,05$). Также была выявлена отрицательная корреляция между латентностью ФНО и остротой зрения ($K=-0,41$, $p<0,05$), показателями КЧСМ ($K=-0,38$, $p<0,05$) и ЛЗА ($K=-0,37$, $p<0,05$).

Таблица 6. Характеристика пациентов и показатели функций зрения, ФНО и ОКТ у пациентов с НОНЛ.

	Пациенты с НОНЛ	Пациенты с НОНЛ		Группа контроля
		Vis \leq 0,1	Vis \geq 0,13	
Возраст пациента	32,65 \pm 7,34*	33,08 \pm 7,05	31,6 \pm 8,76	29,0 \pm 2,96
Длительность заболевания, мес	57,75 \pm 35,2	61,30 \pm 38,08	48,00 \pm 25,36	
Острота зрения	0,19 \pm 0,27	0,04 \pm 0,03	0,55 \pm 0,26	
Латентность ФНО, мс	68,36 \pm 4,01	68,65 \pm 4,25	67,63 \pm 3,50	64,28 \pm 5,34
Амплитуда ФНО, мкВ	19,91 \pm 8,86	19,00 \pm 8,43	22,10 \pm 9,93	32,72 \pm 12,73
MS, дБ	17,06 \pm 8,21	16,42 \pm 8,57	18,59 \pm 7,46	
MD, дБ	15,60 \pm 8,39	17,28 \pm 8,56	11,59 \pm 6,73	
Average RNFL, средняя толщина перипапиллярного СНВС, мкм	64,46 \pm 8,05	63,45 \pm 9,10	66,91 \pm 4,05	110,58 \pm 8,09
Sup.Avg., верхняя гемисфера, мкм	65,31 \pm 8,74	64,45 \pm 9,85	67,39 \pm 5,03	110,72 \pm 9,71
Inf.Avg., нижняя гемисфера, мкм	63,38 \pm 7,64	62,11 \pm 8,50	66,43 \pm 3,85	110,43 \pm 8,38
S, верхний сектор, мкм	67,68 \pm 11,99	67,17 \pm 13,65	68,90 \pm 7,01	133,53 \pm 16,42
N, носовой сектор, мкм	65,84 \pm 12,91	65,04 \pm 14,67	67,75 \pm 7,46	80,78 \pm 5,00
I, нижний сектор, мкм	60,93 \pm 6,42	59,23 \pm 6,46	65,00 \pm 4,29	136,00 \pm 15,50
T, височный сектор, мкм	62,91 \pm 7,30	61,67 \pm 7,92	65,90 \pm 4,62	92,06 \pm 10,82
Avg.GCC, средняя толщина КГК, мкм	64,99 \pm 6,51	63,97 \pm 6,80	67,44 \pm 5,28	98,78 \pm 7,09
Sup.GCC, верхняя гемисфера, мкм	67,52 \pm 8,89	66,92 \pm 9,68	68,95 \pm 6,86	97,51 \pm 6,82
Inf.GCC, нижняя гемисфера, мкм	62,47 \pm 6,23	61,03 \pm 6,05	65,92 \pm 5,47	100,06 \pm 7,67
FLV, объем фокальных потерь, %	11,59 \pm 2,89	12,54 \pm 2,81	9,31 \pm 1,52	0,34 \pm 0,39
GLV, объем глобальных потерь, %	31,45 \pm 6,71	32,29 \pm 6,91	29,44 \pm 6,06	2,63 \pm 2,29
Латентность пика Р100 вЗВП, мс	119,83 \pm 17,13	124,37 \pm 17,99	107,72 \pm 4,42	105,57 \pm 13,87
Амплитуда пика Р100 вЗВП, мкВ	11,91 \pm 5,62	12,05 \pm 3,91	11,55 \pm 9,32	21,13 \pm 4,18
КЧСМ	28,02 \pm 6,96	26,47 \pm 7,26	32,17 \pm 4,12	45,61 \pm 1,82
ПЭЧ	104,09 \pm 81,10	117,94 \pm 91,23	67,17 \pm 20,15	42,11 \pm 4,28
ЛЗА	26,05 \pm 10,61	24,13 \pm 11,67	31,17 \pm 4,58	45,11 \pm 2,32

При сравнении показателей амплитуды и латентности ФНО пациентов с НОНЛ с $O3 \leq 0,1$ (19,91 \pm 8,86/68,65 \pm 3,5), $O3 \geq 0,13$ (20,75 \pm 10,7/67,63 \pm 3,5) и группой контроля (32,72 \pm 12,73/64,28 \pm 5,37) получены статистически значимые различия между латентностью ($p < 0,006$), амплитудой ФНО ($p < 0,0001$) пациентов с $O3 \leq 0,1$ и группой контроля, а также амплитудой ($p < 0,05$) ФНО пациентов с $O3 \geq 0,13$ и группой контроля.

У пациентов с $O3 \geq 0,13$ выявлена прямая корреляционная связь высокой силы между показателями амплитуды ФНО и лабильностью зрительного анализатора ($K=0,88$, $p < 0,05$), средней толщиной ГКС ($K=0,71$, $p < 0,05$), толщиной ГКС в верхнем секторе ($K=0,71$, $p < 0,05$). А также выявлена

корреляционная связь между латентностью ФНО и толщиной ГКС в верхнем секторе ($K=-0,74$, $<0,05$). У пациентов с ОЗ ниже 0,1 таких корреляций получено не было. Таким образом, по показателям ФНО можно судить о функциональных возможностях ГКС.

Следует отметить, что при сравнении структурных изменений в группах, разделенных по остроте зрения, выявлена разница по показателям средней толщины слоя ГКС в нижней половине ($61,0\pm6,05/65,9\pm5,5$, $p=0,02$), и по объему фокальных потерь ($12,5\pm2,8/9,3\pm1,5$, $p=0,002$). А также отмечена разница по латентности пика P100 вЗВП ($124,4\pm18,0/107,7\pm4,4$, $p=0,03$) и КЧСМ ($26,5\pm9,3/32,2\pm4,12$, $p=0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. На достаточном клиническом материале (95 пациентов) изучены особенности митохондриального биогенеза и клиничко-генетические аспекты наследственных оптических нейропатий.
2. Выявлено отсутствие различий копийности мтДНК в клетках крови пациентов с НОНЛ, здоровых носителей мутаций мтДНК и группой контроля.
3. Выявлено, что концентрация маркера FGF-21 у пациентов с НОН отличалась большим разбросом значений, статистически была выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Статистически значимых различий при определении концентрации маркера GDF-15 выявлено не было.
4. Обнаружено снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с пациентами с оптической нейропатией иного генеза ($p<3\cdot10^{-9}$) и группой здоровых добровольцев ($p<1\cdot10^{-11}$). Показано, что содержание витамина B12 в сыворотке крови у пациентов с НОН значительно отличается от группы здоровых добровольцев ($p<0,001$).
5. Впервые в РФ у пациентов с клинической картиной НОНЛ в 22% случаев обнаружена гомозиготная мутация с.152A>G гена *DNAJC30*, соответствующая *АРОН*.

6. Отмечено частичное или полное восстановление зрительных функций в 62% случаев у пациентов с мутациями в гене *DNAJC30*.
7. Анализ показателей сосудистой плотности в сосудах микроциркуляторного кровотока сетчатки и ДЗН выявил нарушение микроциркуляторного кровотока сосудов сетчатки, ДЗН и перипапиллярной зоны по данным ОКТА.
- выявлено более выраженное снижение сосудистой плотности поверхностного сосудистого комплекса сетчатки во всех секторах параfoвеа и в темпоральном секторе перифовеа у больных с длительно существующим заболеванием
 - выявлены более высокие цифры сосудистой плотности в глубоком сосудистом комплексе в перифовеа и центральной зоне сетчатки 3x3 у пациентов с высокой остротой зрения 0,5-1,0
 - показано наиболее выраженное снижение показателей сосудистой плотности в темпоральном сегменте, в темпоральных секторах верхнего и нижнего сегмента в перипапиллярной зоне у пациентов по мере увеличения длительности НОН
 - обнаружено, что у пациентов после 1 года заболевания с остротой зрения 0,5-1,0 толщина СНВС и сосудистая плотность ДЗН в височном сегменте значимо выше по сравнению с пациентами с более низкой остротой зрения.
8. Выявлены статистически значимые различия между амплитудой ФНО группы контроля и пациентов с $O3 \leq 0,1$ ($p < 0,0001$), пациентов с $O3 \geq 0,13$ ($p < 0,05$). Получена корреляционная связь высокой силы между показателями амплитуды ФНО и средней толщиной комплекса ГКС ($K=0,71$, $<0,05$) у пациентов с $O3 \geq 0,13$, что свидетельствует о более высоких функциональных возможностях ГКС этой группы пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Пациентам и носителям мутаций мтДНК и яДНК необходимо исследовать содержание уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови, и при выявлении снижения данных показателей поддерживать уровень вышеперечисленных показателей в рамках средних цифр в диапазоне референсных значений.
2. Пациентов с клиническими проявлениями НОН, но при отсутствии мутаций мтДНК, следует направлять на молекулярно-генетический анализ методом секвенирования по Сенгеру для определения мутаций в ядерном гене *DNAJC30*. Выявление у пациентов гомозиготной мутации с.152A>G позволяет прогнозировать более вероятное восстановление зрения у пациентов с НОН.
3. Для комплексной диагностики сосудистых изменений у пациентов с НОН рекомендуется проводить ОКТ с функцией ангиографии. Это позволяет оценить степень структурных поражений и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания.
4. Родственникам пациентов с НОН, у которых не отмечается клинической симптоматики рекомендуется проводить ОКТ с функцией ангиографии с прогностической целью для определения возможной конверсии заболевания из бессимптомной формы в форму с клиническими проявлениями.
5. Для диагностики НОНЛ при обследовании пациентов рекомендуется проводить оценку ФНО, что позволяет оценить степень вовлеченности в процесс заболевания ГКС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Шмелькова М.С., Цыганкова П.Г. Митохондриальный биогенез при наследственных оптических нейропатиях. **Вестник офтальмологии. 2019;135(5):85-91.**
2. Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Ханакова Н.А., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Метаболические нарушения у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019;3:212-214.
3. Krylova TD, Sheremet NL, Tabakov VY, Lyamzaev KG, Itkis YS, Tsygankova PG, Andreeva NA, Shmelkova MS, Nevinitsyna TA, Kadyshev VV, Zakharova EY. Three rare pathogenic mtDNA substitutions in LHON patients with low heteroplasmy. **Mitochondrion. 2019;50:139-144.**
4. Krylova T.D., Sheremet N. L., Tabakov V.Yu., Lyamzaev K. G., Itkis Yu. S., Tsygankova P. G., Andreeva N. L. , Shmelkova M. S. , Nevinitsyna T.A., Kadyshev V. V., Zakharova E.Yu. Three rare LHON pathogenic substitutions in patients with low mutation load. *Journal of Internal Medicine Symposium: Mitochondria in human disease.* P.23.
5. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Шмелькова М.С., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Клинические особенности восстановления зрения у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. *Точка Зрения. Восток-Запад.* 2020; 2:47-49.
6. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Шмелькова М.С., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Клинические и генетические возможности выявления наследственных оптических нейропатий. XX Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - Москва. – 2020. – С.43-44.
7. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Шмелькова М.С., Фомин А.В. Особенности структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с токсической оптической нейропатией на фоне отравления метанолом. **Вестник офтальмологии.2020;136(4-2):43-250.**
8. Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Фомин А.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным ОКТ-ангиографии. **Вестник офтальмологии. 2020;136(4-2):243-250.**
9. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Шмелькова М.С., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Новые возможности в

- диагностике наследственных оптических нейропатий. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 4(35):136.
10. Шмелькова М.С., Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Андреева Н.А., Жоржолодзе Н.В., Мураховская Ю.К., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Оценка фотопического негативного ответа у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера «Современные технологии в офтальмологии» 2021; 37(2): 216-219
 11. Stenton SL, Sheremet NL, Catarino CB, Andreeva NA, Assouline Z, Barboni P, Barel O, Berutti R, Bychkov I, Caporali L, Capristo M, Carbonelli M, Cascavilla ML, Charbel Issa P, Freisinger P, Gerber S, Ghezzi D, Graf E, Heidler J, Hempel M, Heon E, Itkis YS, Javasky E, Kaplan J, Корajtich R, Kornblum C, Kovacs-Nagy R, Krylova TD, Kunz WS, La Morgia C, Lamperti C, Ludwig C, Malacarne PF, Maresca A, Mayr JA, Meisterknecht J, Nevinitsyna TA, Palombo F, Pode-Shakked B, Shmelkova MS, Strom TM, Tagliavini F, Tzadok M, van der Ven AT, Vignal-Clermont C, Wagner M, Zakharova EY, Zhorzholadze NV, Rozet JM, Carelli V, Tsygankova PG, Klopstock T, Wittig I, Prokisch H. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. **Journal of Clinical Investigations. 2021;15:131(6):e138267.**
 12. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Андреева Н.А., Жоржолодзе Н.В., Мураховская Ю.К., Невиницына Т.А., Шмелькова М.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Герасимиди Е.С., Лямзаев К.Г., Скулачев М.В., Каргер Е.М. Электрофизиологические и психофизические исследования в оценке зрительных функций при наследственной оптической нейропатии. **Вестник офтальмологии. 2022;138(2):5-14.**
 13. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржолодзе Н.В., Мураховская Ю.К., Шмелькова М.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Метаболические нарушения при наследственных оптических нейропатиях. **Вестник офтальмологии. 2022; 138(4): 29-34.**
 14. Мураховская Ю.К., Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Аутосомно-рецессивные оптические нейропатии: генетические варианты, клинические проявления. **Вестник офтальмологии. 2022; 138(6): 116-122.**

Изобретения по теме диссертации:

Шеремет Н.Л., Андреева Н. А., Жоржолодзе Н. В., Шмелькова М.С., Цыганкова П.Г., Крылова Т.Д., Иткис Ю.С. «Способ коррекции окислительного стресса при наследственной оптической нейропатии Лебера». Патент: RU 2 704 013 от 18.04.2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДОН – аутосомно-доминантная оптическая нейропатия
АРОН – аутосомно-рецессивная оптическая нейропатия
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
ДЗН – диск зрительного нерва
ЗВП – зрительно вызванные потенциалы
КГК – комплекс ганглиозных клеток
КЧСМ – критическая частота слияния мельканий
НОН – наследственные оптические нейропатии
НОНЛ – наследственная оптическая нейропатия Лебера
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОН – оптическая нейропатия
ПССС - поверхностное сосудистое сплетение сетчатки
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭРГ – паттерн ЭРГ
СНВС – слой нервных волокон сетчатки
ФНО – фотопический негативный ответ
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭРГ - электроретинография
ядНК – ядерная ДНК
FGF-21 – Fibroblast Growth Factor (фактор роста фибробластов)
GCC – Ganglion Cell Complex (комплекс ганглиозных клеток сетчатки)
GDF-15 – Growth Differentiation Factor (фактора дифференцировки роста)
MD – Mean defect (средний дефект световой чувствительности)
MS – Mean sensitivity (средний показатель световой чувствительности)
RPC - радиальные перипапиллярные капилляры
VD – vessel density (относительная плотность сосудистого русла)