

УДК 617.7-007.681: 612.819.2

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконеуропатии: физиологическое и патофизиологическое обоснование. Часть 2

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15.

Авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые физиологические механизмы регуляции глазного кровотока и их нарушения в аспекте развития глаукомной оптиконеуропатии. Приводится характеристика перфузионного глазного давления, его связи с внутриглазным и артериальным давлением с акцентом на роль их циркадианных колебаний. В литературе имеется много данных о том, что развитие глаукомы связано со снижением перфузионного давления. Освещены проблемы ауторегуляции кровотока глаза, а также роли нейрососудистого взаимодействия в регуляции глазного кровотока. Особое внимание уделено ретинальному и хориоидальному кровотоку в сравнительном аспекте и с акцентом на регуляцию этих двух источников кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. Рассмотрены такие фундаментальные

причины нарушения глазного кровотока при глаукоме, как эндотелиальная дисфункция и первичная сосудистая дисрегуляция. Подчеркивается многообразие факторов, участвующих в поддержании постоянства глазного кровотока, что делает проблематичным выбор терапии рассмотренных расстройств. Рассмотрены основные механизмы, поддерживающие постоянство ауторегуляции глазного кровотока, а также причины нарушения нейроваскулярного взаимодействия. Таким образом, несмотря на присутствие всех классических механизмов регуляции глазного кровотока, физиология и патофизиология глазной гемоперфузии в значительной степени уникальна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукомная оптиконеуропатия, глазной кровотоков, гематофтальмический барьер, задние цилиарные артерии, патогенез.

ENGLISH

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: physiological and pathophysiological rationale. Part 2

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department.

The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Курьшева Наталья Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Abstract

The review covers some of the physiological mechanisms of ocular blood flow regulation and disorders in the aspect of glaucomatous optic neuropathy development. The ocular perfusion pressure and its relations with intraocular and blood pressure, with emphasis on the role of circadian oscillations, have been studied. The studies have shown that glaucoma is associated with a reduction in the perfusion pressure. The problems of ocular blood flow autoregulation and neurovascular interactions' role in the ocular blood flow regulation have been considered. Particular attention has been paid to the comparison of retinal and choroidal blood flow with an emphasis on the regulation of these two sources of blood supply to the retina and optic nerve. The fundamental causes of ocular

blood flow disorder in glaucoma, such as endothelial dysfunction and primary vascular dysregulation, are discussed as well. The variety of factors involved in maintaining the constant ocular blood flow, making the choice of therapy problematic, has been noted. The main mechanisms that support the constancy of ocular blood flow autoregulation and causes of neurovascular interaction disorders have been describes. Thus, despite the presence of all the classic mechanisms of ocular blood flow regulation, physiology and pathophysiology of the eye hemoperfusion largely unique.

KEYWORDS: glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, ocular blood flow, hemato-ophthalmic barrier, posterior ciliary artery, pathogenesis

Сосудистая теория патогенеза глаукомы базируется на большом количестве фактов, установленных за последние два десятилетия [1-15]. В то же время точные причины нарушения глазной гемоперфузии при глаукоме не до конца понятны. Предполагают, что основную патологическую роль играет сбой ауторегуляции глазного кровотока [2, 3]. Одним из важных патогенетических механизмов при глаукоме является ишемия/реперфузия [4]. Имеет значение также нарушение венозного кровотока [5, 6]. Предполагают, что в основе указанных событий лежит сбой нейрососудистого взаимодействия [7, 8]. Необходимо подчеркнуть, что циркуляторным расстройствам отводят также важную роль в прогрессировании заболевания [9-13]. В первой части обзора были рассмотрены анатомические особенности сосудистого русла глаза, объясняющие возможность его вовлечения в патологический процесс при глаукоме. Ниже будут освещены некоторые патофизиологические аспекты, роль которых неоднократно изучалась при глаукоме.

Перфузионное давление и факторы, влияющие на кровоток в ДЗН

Под глазным перфузионным давлением (ПД) понимают ту движущую силу, которая обеспечивает кровоток в сосудах глаза с учетом их периферического сопротивления, обеспечиваемого их калибром и тонусом сосудистой стенки [14].

Связь между ПД и глазным кровотоком первоначально была установлена экспериментально [15].

Под перфузией любого органа понимают разницу между артериальным и венозным давлением в его сосудах.

Для вычисления кровотока диска зрительного нерва (ДЗН) используется следующая формула:

$$\text{Кровоток} = \frac{\text{Перфузионное давление}}{\text{Сопротивление кровотоку}}, \text{ где}$$

перфузионное давление = среднее артериальное давление (АД) – венозное давление (ВД) в сосудистом ложе.

Обычно давление в центральной вене сетчатки ДЗН несколько выше, чем внутриглазное давление (ВГД), так что для всех практических целей ВГД обычно является хорошим показателем глазного венозного давления. В связи с этим ПД также равно АД в сосудах ДЗН минус ВГД.

Среднее АД = диастолическое АД + 1/3 (систолическое АД минус диастолическое АД).

Таким образом, кровоток ДЗН зависит от трех параметров: 1) АД, 2) ВГД и 3) сопротивления кровотоку.

Использование каждого из указанных параметров имеет определенную оговорку. Так, например, при расчетах ПД обычно принимают во внимание АД, измеренное в плечевой артерии. Однако оно не всегда отражает артериальное давление в глазной артерии. Например, в положении сидя или стоя АД в глазной артерии ниже, чем в плечевой. В положении лежа это различие уменьшается.

Исследования ПД у здоровых лиц с учетом различного положения тела позволили Bill [16] вывести формулы расчета ПД:

в положении сидя ПД = (95/140 ср.АД) – ВГД,

а в положении лежа ПД = (115/130 ср.АД) – ВГД.

С учетом особенностей положения тела исследователи в последние годы измеряют ПД в положении лежа [18-20].

Riva в 1986 г. предложил рассчитывать среднее ПД:

Ср.ПД = 2/3ср.АД – ВГД,

где ср.АД = диаст.АД + 1/3(сист.АД – диаст.АД).

В этой формуле отражено падение АД в глазной артерии по сравнению с плечевой артерией:

Сист.ПД = сист.АД – ВГД,

Диаст.ПД = диаст.АД – ВГД.

Венозное давление глаза, также учитываемое в формуле расчета ПД, принимают равным его ВГД [21]. Однако экспериментальные данные по этому поводу неоднозначны. Так, в исследованиях на кошках оказалось, что давление в венах сетчатки на 7 мм рт.ст. выше ВГД (если последнее находится в диапазоне 10-20 мм рт.ст.) [22]. Исследования, проведенные Morgan в 2012 г., показали, что транс-

муральное давление венозной стенки на поверхности ДЗН равно нулю [23]. Если оценивать венозный кровоток с точки зрения физических законов, то при прохождении центральной вены сетчатки (ЦВС) через склеру кровоток в ней подвержен закону Бернулли, что было хорошо описано Bill в 1962 г. [24] и подтверждено исследованиями Reitsamer в 2002 г. [25]. Это имеет важное значение при глаукоме, что будет рассмотрено в части 3 данного обзора.

Циркадианные колебания АД и ВГД

Термин *циркадианный ритм* впервые был введен в 1969 г. Halberg [26] и относится к биологическому циклу, которому подвержены все органы и системы в течение суток. В ночные часы, например, благодаря снижению активности симпатической нервной системы, происходит падение АД. Суточным колебаниям подвержено также и ВГД. Наиболее высокие значений оно достигает во время ночного сна незадолго до пробуждения. Это хорошо установленное явление впервые было описано Liu [27]. Отчасти оно связано с изменением положения тела во время сна. Ночными падениями АД и подъемами ВГД можно объяснить также снижение АД в ночные часы. Costa [28], проведя суточное обследование больных глаукомой, выявил наиболее высокие цифры сист.АД между 4.00 и 10.00 утра, а также между 2.00 и 6.00 вечера. Приблизительно в эти же часы имелись подъемы диаст.АД.

Таким образом, наиболее высокие значения АД отмечены между 8.00 и 10.00 утра, а наиболее низкие — между полночью и 6.00 утра. Важно, что эти данные были выявлены у больных глаукомой, которые не получали ни местных, ни системных гипотензивных препаратов [28].

Результаты исследования ВГД во время сна неоднократно приводятся в литературе [29-31]. Brown et al. [29] обнаружили, что ВГД значительно выше в период сна, чем в период бодрствования, причем это зависит от продолжительности сна: офтальмотонус повышается на 3,45 мм рт.ст. после 30-минутного сна и на 6,41 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем после 4-часового сна. Аналогично этим данным Biguet et al. [31] обнаружили, что ночное ВГД значительно выше дневного. У молодых людей в начале сна повышение ВГД происходит в большей степени, чем у пожилых, у которых офтальмотонус поднимается постепенно на протяжении сна.

Wildsoet et al. [32] выявили, что повышение ВГД в течение сна было менее выражено, если сон происходил при ярком свете по сравнению со сном в темноте. Интересно, что подъем ВГД зависит также от характера сна и уровень его различен при чутком сне, медленноволновом и сне с быстрым движением глаз (БДГ). Наивысшее ВГД было зафиксировано,

когда пациенты пробуждались от медленноволнового сна, который преобладает в начале ночи. ВГД в течение сна с БДГ было ниже, чем при медленноволновом сне, однако это не связано с движениями глаз, а скорее — с миозом, который всегда присутствует во время сна с БДГ. Примечательно, что если человек пробуждается именно от этого вида сна, то ВГД у него имеет наименьшие показатели.

S. Naughe [33] в течение многих лет исследовал циркадианный ритм ВГД, проведя измерения более чем у 2 000 пациентов и фиксируя показатели ВГД каждые три часа в период между 7 часами утра и 10 часами вечера. В 1999 г. он опубликовал свои результаты: они подтвердили, что ВГД имеет максимальные значения утром и минимальные — поздно вечером. S. Naughe описал пациентов, у которых ВГД оказывалось почти на 100% выше рано утром по сравнению с давлением во второй половине дня или вечером. Разумеется, такие особенности циркадианного ритма ВГД, как правило, ускользают от внимания офтальмолога.

Чем объяснить столь высокие значения ВГД утром? Секретция внутриглазной жидкости наивысшая в утренние часы, немного ниже во второй половине дня, а во время сна приток внутриглазной жидкости в переднюю камеру составляет примерно половину от утреннего показателя. Точный механизм циркадианных вариаций ВГД все еще остается неясным, но, по-видимому, он не зависит от положения тела (повышение ВГД в ночные часы объясняется не только положением лежа). Высказывались предположения, что оно связано с уровнем кортизола и мелатонина в плазме крови, а также, возможно, с другими автономными или гуморальными механизмами. В течение сна повышение ВГД и одновременное развитие ночной артериальной гипотензии является опасным сочетанием, которое приводит к заметному падению перфузионного давления в ДЗН. Это может быть причиной как прогрессирования глаукомы, так и развития неартериальной передней ишемической оптической нейропатии в течение сна.

Глазное перфузионное давление и АД

В литературе имеется много данных о том, что развитие глаукомы связано со снижением перфузионного давления (ПД).

Впервые в Baltimore Eye Survey [34] было показано, что диаст.ПД ниже 30 мм рт.ст. повышает риск развития глаукомы в 6 раз по сравнению с диаст.ПД выше 56 мм рт.ст. К аналогичному результату пришел Quigley [35], обследуя 4 474 пациента: риск развития заболевания возрастал в 4 раза в диапазоне диаст.ПД 50-80 мм рт.ст. Эти данные подтверждались в ряде других исследований, выполненных у латиноамериканцев, проживающих в Калифорнии [36].

В Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [37] было обнаружено, что у больных глаукомой с низким сист.АД глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) прогрессировала быстрее. По результатам этого исследования, низкое сист.АД является независимым предиктором прогрессирования глаукомы в 57%. Полученные данные резюмированы в ряде детальных обзоров, в которых приводится концепция роли перфузионного давления в развитии глаукомы [35, 37, 38].

Примечательно, что в исследованиях, проведенных в азиатских странах, были получены разноречивые данные. Если среди малазийцев низкое АД было установлено как независимый фактор риска развития ГОН [39], то в Пекинском исследовании не выявлено связи между развитием глаукомы и уровнем как АД, так и ПД [40].

В ряде работ последних лет было показано, что связь между АД и ПД, с одной стороны, и кровотоком в сетчатке и зрительном нерве, с другой, существует только при глаукоме, но не у здоровых лиц [41-43]. Исследуя кровотоки в ДЗН методом доплеровской флоуметрии, Fuchsjäger-Mayrl [44] обнаружил его положительную корреляцию со средним АД у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) ($r=0,030$, $p<0,001$) и отсутствие таковой в контроле ($r=0,01$, $p=0,94$). Тот факт, что прогрессирование ГОН при низком АД наблюдалось чаще при нормальном ВГД, позволил предположить, что низкое АД является ВГД независимым фактором риска развития глаукомы [45].

В Barbados Eye Study было показано, что низкое систолическое АД удваивает риск развития глаукомы [37]. При снижении диаст.АД на 20% от нормы риск развития ГОН возрастал в 3,3 раза. В другом исследовании (Proyecto VER Study) приведены данные о том, что диаст.АД в 45 мм рт.ст. повышает риск развития заболевания в три раза, по сравнению с теми пациентами, у кого диаст.АД составляет 65 мм рт.ст.

Gherghel et al. [46], проведя сравнительный анализ между больными ПОУГ с наличием прогрессирования ГОН и теми, у кого ГОН не прогрессировала (в обеих группах ВГД было ниже 21 мм рт.ст.), а также здоровыми лицами, обнаружил высокую прямую корреляцию между средним ПД и скоростью кровотока в глазной артерии (ГА) ($r=0,66$, $p=0,002$) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) ($r=0,74$, $p<0,0001$). Этими авторами была установлена обратная корреляция между ср.ПД и индексом резистентности в ГА ($r=-0,70$, $p=0,001$) и ЦАС ($r=-0,62$, $p=0,003$) у больных с прогрессирующей ГОН, в то время как при стабильном течении заболевания и в контроле подобная корреляция не выявлялась.

Наши исследования также показали высокую корреляционную связь между средним ПД и скоростью кровотока в ГА ($r=0,57$, $p=0,005$), а также —

обратную корреляцию с индексом резистентности в ЦВС ($r=-0,50$, $p=0,003$) [47]. Ранее мы также обнаружили связь между АД и морфометрическими характеристиками ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у больных глаукомой [48]. Так, высокая прямая корреляция прослеживалась между средним суточным диаст.АД и толщиной СНВС, измеренной методом когерентной томографии: $r=0,668$ ($p=0,009$). Была выявлена также высокая корреляция среднего пульсового АД с параметрами ДЗН, измеренными методом ретинальной томографии: с глубиной ЭДЗН (Cup volume: $r=-0,65$, $p=0,002$), объемом невральное ободка (Rim volume: $r=0,574$, $p=0,008$) и размером ЭДЗН (показателем Lin. cup/disk ratio: $r=-0,756$, $p=0,009$). Высокая прямая корреляция прослеживалась также между средним суточным диаст.АД и толщиной СНВС: $r=0,668$ ($p=0,009$).

Важно помнить, что АД (а следовательно, и ПД) в ночные часы, как правило, ниже, чем днем: сист.АД — на 10-12%, а диаст.АД — на 14-17%. Снижение АД в ночные часы вызвано понижением тонуса симпатической нервной системы. Приблизительно у 10% людей АД ночью либо вообще не снижается, либо эти понижения не превышают 10% от исходного. Это может быть связано с повышенной физической активностью днем, с приемом стероидных препаратов, плохим сном, а также наблюдается у женщин в менопаузу. Риск тяжелых осложнений, связанных с сердечно-сосудистой патологией, возрастает у них на 20%. Такие пациенты называются non-dippers. Противоположное явление — значительное падение диаст.АД в ночное время (до 15-20%) имеет свои отрицательные последствия. В многочисленных исследованиях было отмечено, что особенно выраженное снижение диаст.АД в ночные часы повышало риск развития глаукомы. Важно подчеркнуть, что предлагаемые некоторыми авторами способы повышения АД у больных глаукомой нормального давления (назначение соли или употребление яиц перед сном) может быть эффективным только в молодом возрасте. У пожилых людей это, напротив, может привести к серьезным сердечно-сосудистым катастрофам [49].

Sung [50], наблюдая за 100 больными глаукомой нормального давления (ГНД) в течение 4 лет, в трети случаев установил прогрессирование ГОН, причем более значительные изменения поля зрения отмечались у пациентов с большими флуктуациями ПД. В работах Choi [51-53] также неоднократно подчеркивалось, что именно флуктуации ПД являются независимым фактором прогрессирования глаукомы. Было замечено, что у больных ГНД флуктуации АД и ПД более выражены, чем у здоровых лиц, что ассоциируется с прогрессированием ГОН [51-54].

Очевидно, флуктуации ПД могут быть результатом неустойчивого ВГД. Согласно данным многоцентрового исследования Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), выраженные флуктуации ВГД приводят к увеличению риска прогрессирования ГОН на 30% [55]. Исследования Hughes, в которых выполнялось 24-часовое мониторирование ВГД у больных глаукомой, также выявило существенные его флуктуации, что послужило основанием для изменения режима закапывания антиглаукомных капель у 79% больных [56].

Важно иметь в виду, что риск прогрессирования ГОН повышается одинаково часто как при низком ночном АД, так и у пациентов non-deepers [57, 58].

В различных работах было показано, что ауторегуляция кровотока в ДЗН поддерживается в широких пределах. Однако если ауторегуляция нарушена, то даже небольшие изменения в ПД могут привести к резкому снижению кровотока в ДЗН [59]. В 2009 г. Liang [60], проводя эксперименты на обезьянах, обнаружил, что при ВГД 30 мм рт.ст. и ср.АД 102 мм рт.ст. кровоток в зрительном нерве у них сохранялся, однако при дальнейшем повышении ВГД и снижении АД гемоперфузия в ДЗН резко угнеталась.

В общей сложности на сегодня в мире проведено 14 крупных исследований, которые были выполнены в разных странах с 1995 по 2009 г. с целью выявить роль ПД в развитии ГОН. При этом в половине из них эта роль учитывалась без влияния на результат ВГД. В 5 исследованиях авторам удалось доказать значение ПД, а также его флуктуаций в развитии ГОН.

Результаты наших исследований по суточному мониторированию АД у больных ГНД показали, что среднее диаст. АД у них было достоверно ниже, чем в контроле: $76,7 \pm 5,1$ и $81,0 \pm 4,9$ мм рт.ст. соответственно ($p=0,04$). Существенным было также отличие ночного пульсового давления: у больных ГНД оно оказалось равным $37,0 \pm 5,1$ мм рт.ст., а в контроле $48,0 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p=0,04$) [48].

Артериальная гипотензия играет, по-видимому, важную роль при глаукоме и с точки зрения трансламнарного давления. В данном обзоре мы не останавливаемся на проблемах давления спинномозговой жидкости и градиента давления в области решетчатой мембраны склеры (они освещены ранее [61]). Тем не менее необходимо отметить, что при низком АД (или в случае его падения на фоне системных гипотензивных препаратов) давление спинномозговой жидкости также снижается, что необходимо для поддержания постоянства перфузии головного мозга. В результате градиент давления спинномозговой жидкости оказывается повышенным даже в случае нормального ВГД [62].

Следует, однако, подчеркнуть, что несмотря на все литературные данные о роли низкого АД и ПД в развитии глаукомы, на сегодня не существует

рекомендаций по лечению данного феномена. Следует ли повышать АД у больных глаукомой с артериальной гипотензией? Поскольку эффективность такого лечения не доказана, ответ отрицательный. Тем более, такая стратегия лечения может привести к негативным последствиям и повысить риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

Сосудистая резистентность и ее роль в кровоснабжении ДЗН

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на гемоперфузию в ДЗН, является сопротивление кровотоку, или *сосудистая резистентность*. Согласно закону Пуазейля, она напрямую пропорциональна вязкости крови, длине сосуда и обратно пропорциональна величине его просвета. Радиус сосуда является критическим фактором при определении сопротивления вследствие его геометрически непропорционального влияния. Следовательно, состояние и калибр сосудов, питающих ДЗН, играют решающую роль в его кровоснабжении. Это прежде всего относится к задним ресничным артериям как основному источнику питания ДЗН. Имеется несколько факторов, которые влияют на калибр питающих сосудов, включая ауторегуляцию кровотока, действие вазоактивных субстанций из сосудистого эндотелия и, наконец, изменения самих артерий.

Несмотря на то, что величина просвета прекапиллярных артериол — первичных сосудов, формирующих сопротивление кровотоку, — считается основным фактором, в норме определяющим сосудистую резистентность, важная роль отводится изменениям во внутренней сонной артерии, глазной артерии и задних ресничных артериях. Эти изменения могут быть вызваны спазмом сосудов, артериосклерозом, атеросклерозом, васкулитом, а также быть обусловлены приемом препаратов с сосудосуживающим или сосудорасширяющим действием или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, сами перicyты капилляров также могут играть роль в регуляции резистентности кровотоку.

Сопротивление кровотоку регулируется главным образом состоянием артерий и артериол, в меньшей степени — капиллярами и венами. Вазоконстрикцию и вазодилатацию вызывают различные вещества, циркулирующие в крови, выделяемые эндотелиальной сосудистой стенкой (ионы Na, K, CO₂). В иннервации гладкомышечных клеток, расположенных в сосудистой стенке, важную роль играет автономная нервная система. Наши исследования показали, что у больных глаукомой, особенно ее нормотензивной формой, нередко преобладает тонус симпатической нервной системы, что создает предпосылки для вазоконстрикции и повышения сопротивления кровотоку [61].

Ауторегуляция глазного кровотока

Ауторегуляция играет очень важную роль в контроле кровотока в ткани. Целью ауторегуляции является поддержание относительно постоянного кровотока, капиллярного давления и запаса питательных веществ, несмотря на колебания перфузионного давления. Ауторегуляция возникает в результате нарушений сопротивления кровотоку, которое, в свою очередь, связано с изменениями в тоне сосудов. Принято считать, что сопротивление кровотоку регулируют терминальные (конечные) артериолы: они расширяются, чтобы увеличить кровоток при падении перфузионного давления, и сужаются, чтобы уменьшить кровоток при артериальной гипертензии. Но у такого сужения-расширения терминальных артериол есть предел, поэтому ауторегуляция действует только в границах определенного критического диапазона перфузионного давления и прекращает работу, когда перфузионное давление оказывается выше или ниже него. Таким образом, вопреки общему мнению, наличие ауторегуляции не обеспечивает автоматически постоянный кровоток в ткани.

Подобно мозговому кровотоку, гемоциркуляция в сетчатке подвержена ауторегуляции, которая существует лишь в определенном диапазоне перфузионного давления [42].

Регуляция кровотока определяется состоянием так называемого *нейронально-васкулярного комплекса* (нейроны — глия — сосудистая стенка), о чем речь пойдет ниже. В хориоиде эта регуляция существенно отличается от таковой в сетчатке. Как уже упоминалось, хориоидальные сосуды, в отличие от ретинальных, лишь частично подвержены ауторегуляции. В многочисленных исследованиях было показано, что сосуды хориоидеи имеют миогенную и метаболически поддерживаемую регуляцию [63, 64].

В ряде работ подчеркивается, что сбой ауторегуляции глазного кровотока может происходить при внезапном изменении АД и ПД, например, при изменении положения тела, или при кратковременном резком повышении ВГД [65-67]. Однако в целом ауторегуляция позволяет сохранять стабильным кровоток в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях АД и ВГД [68-72]. Именно это обстоятельство делает проблематичным активное воздействие на глазной кровоток путем назначения сосудорасширяющих препаратов. Было показано, что это может повлечь обратную реакцию — снижение глазной гемоперфузии [73].

Каковы же механизмы, поддерживающие постоянство ауторегуляции глазного кровотока? Предполагают, что их три [74].

1. Метаболический

Этот механизм основан на том, что тонус гладких мышц локальных артериол регулируется местной концентрацией продуктов обмена веществ или парциальным давлением кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), и играет свою роль в поддержании ауторегуляции. Изменения парциального давления CO_2 влияют на периферическое сопротивление [75], особенно это заметно для артериол [76]. Anderson и Davis [77] обнаружили, что увеличение pCO_2 вызывало ацидоз среды и расслабление перicyтов, что зависело от концентрации CO_2 . Эти данные позволяют предположить, что регулирование кровотока для удовлетворения местных метаболических потребностей свойственно не только артериям и артериолам, но и частично сосудам капиллярного ложа за счет сократительных свойств перicyтов.

2. Миогенный

Предполагается, что рост внутрисосудистого давления вызывает сужение кровеносных сосудов [78]. Кроме того, известно, что миогенный ответ блокируется ингибиторами кальциевых каналов [79]. Anderson et al. [77] впервые обратили внимание на роль перicyтов капилляров в поддержании ауторегуляции кровотока благодаря наличию в них сократительных белков актина и миозина. Перicyты капилляров сетчатки, посредством их эндотелиального расслабляющего фактора оксида азота, могут изменять тонус капиллярной стенки и таким образом имеют возможность влиять на кровоток.

3. Нейрогенный

Имеется не так много доказательств существования нейрогенного механизма поддержания ауторегуляции глазного кровотока ДЗН, поскольку известно, что сосуды в сетчатке и ДЗН не обладают вегетативными нервами, но в то же время они подвержены ауторегуляции. Хороидея, напротив, густо оплетена вегетативными нервами [24], однако не имеет существенной ауторегуляции. Вместе с тем в последние годы активно разрабатывается теория нейроваскулярного взаимодействия, играющего важную роль в сохранении гомеостаза нервной ткани.

Нейроваскулярное взаимодействие

Было доказано, что в сетчатке, как и в головном мозге, кровоснабжение возрастает в ответ на активацию нейронов, то есть происходит так называемая функциональная гиперемия. Это явление получило название «нейроваскулярное взаимодействие» (Neurovascular coupling). Недостаточное кровоснабжение в ответ на стимуляцию нейронов приводит к их гибели [80].

Еще десять лет назад в ряде экспериментальных исследований было показано, что стимуляция нейронов, в частности световым импульсом (flicker), вызывает изменение глазного кровотока [72, 81]. Так, в экспериментах на обезьянах отмечалось высвобождение оксида азота в сетчатке, повышение потребления глюкозы в ее внутренних слоях и зрительном нерве, наиболее вероятно за счет повышения нейронной активности. Kondo et al. [82] обнаружили, что у кошек после анестезии flicker повышал кровоток в сетчатке и ДЗН. Авторы заключили, что сосудорасширяющий эффект световой стимуляции обусловлен главным образом действием оксида азота, который играет основную роль в указанном феномене.

Важная роль в реализации нейроваскулярного взаимодействия отводится, по-видимому, перicyтам. Это было продемонстрировано в многочисленных экспериментах Anderson [77]. Ferrari-Dileo et al. [83] исследовали в культивированных перicyтах сосудов сетчатки бычьего глаза потенциал вазоактивных нейропептидных рецепторов и обнаружили, что циркулирующие или местно образующиеся вазоактивные нейропептиды могут влиять на сократительный тонус перicyтов, что оказывало влияние на местный кровоток.

В последние годы феномен нейроваскулярного взаимодействия все более рассматривается в аспекте нейродегенеративной патологии. Наиболее важную роль в расширении сосудов, питающих нейроны, играют астроциты. Так, в результате эксцитотоксического феномена под влиянием высоких концентраций глутамата внутрь нейронов устремляются ионы кальция. Через посредство арахидоновой кислоты это приводит к одновременному синтезу как вазодилаторов (например, простагландинов), так и вазоконстрикторов (например, эйкозатриеновой кислоты). Важную роль при этом играет оксид азота, который модулирует арахидоновый путь нейроваскулярного взаимодействия: при недостаточном синтезе NO⁻ сосудистым эндотелием, например, при его дисфункции, нормальный ответ сосудов на активацию нейронов нарушается.

Роль нейроглии в нейроваскулярном взаимодействии связана также с чрезмерной продукцией астроцитами фактора некроза опухоли альфа и глутамата. В ДЗН астроциты непосредственно принимают участие в ауторегуляции кровотока при повышении ВГД, поскольку вырабатывают токсическое вещество L-2-аминоадипиновую кислоту, которая изменяет глазной кровоток в ответ на снижение перфузионного давления [84].

В ряде исследований было показано, что при глаукоме в ответ на flicker-стимуляцию адекватного повышения кровотока не происходит [72, 81, 85].

Одной из важных причин, приводящих к неадекватному сосудистому ответу на активацию нейронов, является первичная сосудистая дисрегуляция.

Было обнаружено, что у лиц, страдающих вазоспастическим синдромом, сосудистый ответ на flicker-стимуляцию снижен [85]. Неадекватное нейрососудистое взаимодействие ассоциируется с прогрессированием глаукомной оптиконеуропатии: было показано, что снижение реакции сосудов на flicker-стимуляцию являлось предиктором истончения СНВС в последующие три года [8].

Важная причина нарушенного нейроваскулярного взаимодействия — дисфункция сосудистого эндотелия [86]. Примечательно, что повышенное ВГД при этом не играет непосредственной роли: было показано, что при стимуляции сетчатки светом кратковременное повышение ВГД не влияет на характер сосудистого ответа [81]. Возможно, имеют значение и другие факторы, например, сбой в работе астроцитов. Но доказательств этому пока не получено.

Важно иметь в виду, что **ауторегуляция работает только в критическом диапазоне перфузионного давления**: с его повышением или падением ауторегуляция становится неэффективной и приостанавливается. В этих условиях кровотока становится прямо пропорциональным перфузионному давлению.

В различных исследованиях приводятся разные данные об уровне перфузионного давления, ниже которого ауторегуляция в ДЗН прекращается. Так, в экспериментах на животных были получены следующие данные: от 15 до 30 мм рт.ст. [24, 87] и до 50 мм рт.ст., по наблюдениям Ernest et al. [87].

В ряде работ, как экспериментальных, так и клинических, было показано, что регуляция глазного кровотока лучше осуществляется при ВГД 5 мм рт.ст., чем при ВГД 25 мм рт.ст. [63, 88-90].

Важную роль в нарушении ауторегуляции кровотока играют первичная сосудистая дисрегуляция и/или дисфункция эндотелия [48, 91]. У больных с различными сердечно-сосудистыми нарушениями и даже у здоровых людей уровень поддержания ауторегуляции глазного кровотока может быть очень разным. Нарушение ауторегуляции может быть следствием множества системных и локальных причин — процесса старения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, артериальной гипотензии, артериосклероза, атеросклероза, гиперхолестеринемии, спазма сосудов и региональных сосудистых эндотелиальных расстройств. Вполне возможно, что существуют и другие, пока неизвестные, причины нарушения ауторегуляции, в частности врожденного характера, что может иметь место у пациентов, страдающих ортостатической артериальной гипотензией.

Таким образом, важно помнить, что ауторегуляция не защищает кровоток ДЗН постоянно.

Сопrotивление кровотоку регулируется главным образом состоянием артерий и артериол, в меньшей степени — капиллярами и венами. Вазоконстрикцию и вазодилатацию вызывают различные вещества, циркулирующие в крови, выделяемые

эндотелиальной сосудистой стенкой (ионы Na, K, CO₂). В иннервации гладкомышечных клеток, расположенных в сосудистой стенке, важную роль играет автономная нервная система. Наши исследования показали, что у больных глаукомой, особенно ее нормотензивной формой, нередко преобладает тонус симпатической нервной системы, что создает предпосылки для вазоконстрикции и повышения сопротивления кровотоку (см. ниже).

Важную роль в нарушении ауторегуляции кровотока играет также *первичная сосудистая дисрегуляция (ПСД), которая характеризуется рядом клинических проявлений [48, 92] и составляет суть синдрома Фламмера [92].*

Общим для всех этих патологических состояний является повышенное образование эндотелина-1, лежащее в основе патогенеза вазоспастического синдрома. Причина повышенного образования эндотелина-1 при первичном вазоспазме неизвестна. Основное значение придается генетическому фактору [74].

Сосудистый эндотелий и его дисфункция

Сосудистый эндотелий является барьером между сосудистой стенкой и плазмой крови и представляет собой высокоспециализированный, метаболически активный монослой клеток (3-5×10¹³ клеток), выстилающий сосуды, общая длина которого составляет 7 км, площадь — около 900 м², а общий вес в организме человека — 1,5-1,8 кг. Эндотелий обладает аутокринными, паракринными и эндокринными свойствами и играет ключевую роль: 1) в ангиогенезе (синтез/ингибирование факторов пролиферации); 2) в регуляции воспалительной реакции (выработка про- и противовоспалительных факторов); 3) в гемостазе (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); 4) в регуляции сосудистого тонуса (вазоконстрикция/вазодилатация).

Все указанные процессы находятся под влиянием веществ, продуцируемых эндотелием. К ним относятся: вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II, тромбоксан); вазодилататоры (оксид азота, простаглицлин, пероксид водорода и др.).

В физиологических условиях факторы вазодилатации и вазоконстрикции, анти- и прокоагулянтные медиаторы находятся в состоянии динамического равновесия, что определяет тромборезистентность сосудов и способствует поддержанию гемостаза [86, 93, 94]. Однако баланс указанных веществ нарушается, когда наступает эндотелиальная дисфункция. *Таким образом, дисфункция эндотелия (ДЭ) характеризуется как дисбаланс между вазоактивными субстанциями, продуцируемыми сосудистым эндотелием и обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов.*

Регуляция сосудистого тонуса и объем местного кровотока обеспечиваются главным образом благодаря сочетанному действию оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) за счет поддержания баланса продуцируемых субстанций. В глазу сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [95, 96].

NO- является мощным вазодилататором, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым ремоделирование сосудистой стенки и прогрессирование атеросклероза. Оксид азота контролирует базальный кровоток в сосудах хориоидеи, зрительного нерва и сетчатки. Снижение продукции NO- лежит в основе вазоспазма цилиарных артерий, являющихся основным источником кровоснабжения ДЗН [95].

Эндотелины (ЕТ) представляют собой мощные вазоконстрикторы. К ним относятся эндотелин-1, -2 и -3, которые действуют через рецепторы эндотелина А и В. Рецептор А находится на гладких мышцах сосудов, а рецептор В — на эндотелиальных клетках сосудов. Под влиянием ионов кальция происходит возбуждение рецептора эндотелина А. Эндотелин-1 (ЕТ-1) осуществляет свой вазоконстрикторный эффект благодаря воздействию на селективные ЕТ-А рецепторы, находящиеся на поверхности клеток гладкомышечной ткани. Активация неселективных ЕТ-В рецепторов под влиянием низких концентраций ЕТ-1 может, напротив, приводить к вазодилатации. Однако основной механизм действия ЕТ-1 заключается именно в вазоконстрикции. ЕТ-1 стимулирует высвобождение ионов кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также сокращение и рост гладких мышц сосудов. ЕТ-1 играет ключевую роль в регуляции глазной гемодинамики, уменьшая кровоток в сосудах сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва [93, 95, 97].

Cioffi et al. [98] исследовали эффект длительного воздействия эндотелина-1 на зрительный нерв у кроликов и обезьян. Они обнаружили дозозависимое сужение сосудов зрительного нерва, снижение кровотока в нем и как итог — образование экскавации ДЗН с диффузной потерей аксонов. Оку et al. [99] вводили семи кроликам эндотелин-1 в заднюю часть стекловидного тела глаза два раза в неделю в течение месяца и обнаружили снижение кровотока, образование патологической ЭДЗН, а также значительное снижение зрительных вызванных потенциалов. Nishimura et al. [100] вводили эндотелин-1 в стекловидное тело глаз кошек и выявили дозозависимое устойчивое снижение кровотока в ДЗН. Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях ВГД было нормальным. Это позволило авторам предположить, что ЭДЗН может развиваться при нормальном ВГД в результате хронической ишемии ДЗН.

В то же время во многих экспериментальных работах было показано, что введение в стекловидное тело ET-1 хотя и вызывает устойчивое снижение кровотока ДЗН, это, однако, не приводит к ЭДЗН: апоптозу подвергаются только ганглиозные клетки сетчатки. Развитие ЭДЗН происходит при нормальном офтальмотонусе лишь в случае несостоятельности решетчатой мембраны склеры. Tezel et al. в 1997 г. [101] впервые обнаружили высокий уровень ET-1 в водянистой влаге больных ПОУГ. Вазоспастическое действие эндотелина и его роль в патогенезе ГОН отражены в исследованиях Gass et al. в 1997 г. [102] и Nicoleta et al. в 2003 г. [103]. Более того, было доказано, что усиленная секреция ET-1 ассоциируется с быстрым прогрессированием ГОН [104, 105]. Не все авторы разделяют точку зрения о том, что действие ET-1 сводится исключительно к вазоспастическому эффекту. Важно, что в повышенных концентрациях ET-1 участвует непосредственно в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и вызывает астроглиоз, который, с одной стороны, нарушает нормальное взаимодействие нейронов и глии, с другой, способствует образованию ЭДЗН [106, 107].

Таким образом, нейротоксический эффект ET-1 был связан не с его вазоконстрикторным действием, а объяснялся другими механизмами, например, активизацией пролиферации астроцитов [3].

Примечательно, что эндотелин-1, введенный внутривенно, напротив, приводит к кратковременному дозозависимому увеличению кровотока в зрительном нерве. По-видимому, на гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках существуют популяции эндотелиновых рецепторов разнонаправленного действия. Высказывается предположение, что пока эндотелин-1 не достигнет гладких мышц сосудов ДЗН, он не может вызывать сужение сосудов, которое ему приписывается [33, 108].

Многочисленными исследованиями было установлено, что прогрессирование глаукомы ассоциируется со снижением синтеза NO⁻, что связано с нарушением экспрессии или транскрипции NOS, ослаблением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NOS, ускоренным метаболизмом NO⁻ или комбинацией указанных факторов [109, 110]. При глаукоме было обнаружено снижение продукции уровня NO⁻ (уровня метаболитов NO⁻) в водянистой влаге [111, 112], а также выявлено, что ингибирование синтеза NO⁻ приводит к вазоконстрикции цилиарных артерий, основного источника кровотока в ДЗН [113].

Артерии, вены и сосуды микроциркуляторного русла находятся в постоянной релаксации под действием непрерывно выделяемого эндотелием оксида азота. В эндотелии сосудов содержатся также натрийуретический пептид С-типа, участвующий в локальной регуляции сосудистого тонуса, угнетающий пролиферацию гладкомышечных клеток,

адреномедулин, брадикинин, гистамин. К другим эндотелиальным сосудосуживающим факторам относят ангиотензин II, простагландин ПГ-I2, супероксиданион, эндотелин, тромбоксан А-2.

В настоящее время известно, что большое влияние на состояние эндотелия оказывают циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), нарушение образования которых может вызвать эндотелиальную дисфункцию [114, 115]. В целом ряде работ исследовалась роль указанных клеток в патогенезе глаукомы [116-121]. Существуют и другие маркеры ДЭ, в частности — фактор Виллебранда (фВ). Наши недавние наблюдения выявили его достоверное увеличение у больных глаукомой, в том числе нормотензивной, по сравнению с лицами контрольной группы [122].

Таким образом, несмотря на присутствие всех классических механизмов регуляции глазного кровотока, физиология и патофизиология глазной гемоперфузии в значительной степени уникальна. Это связано с наличием в глазу ауторегуляции кровотока, действие которой подвержено тонким механизмам на базе нейрососудистого взаимодействия.

Литература/ References

- Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. *The nocturnal dip Ophthalmology* 1995; 102:61-69. doi:10.1016/S0161-6420(95)31053-6.
- Fechtner R.D., Weinreb R.N. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 23-42. doi:10.1016/s0039-6257(05)80042-6.
- Harris A., Spaeth G., Wilson R. Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6:170-174. doi:10.1097/00061198-199706000-00006.
- Flammer J., Orgül S., Costa V.P. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21:359-393. doi:10.1016/S1350-9462(02)00008-3.
- Abegao Pinto L., Vandewalle E., De Clerck E., Marques-Neves C., Stalmans I. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? *Acta Ophthalmol* 2013; 91:514-520. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02472.x.
- Kuryshva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., Kiseleva T.N. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2016; 24:1-7. doi:10.1080/02713683.2016.1184281.
- Attwell D., Buchan A.M., Charpak S., Lauritzen M., Macvicar B.A., Newman E.A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010; 468:232-243. doi:10.1038/nature09613.
- Waldmann N., Kochkorov A., Orgül S., Gugleta K. The prognostic value of retinal vessel analysis in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2016; 1-7. doi: 10.1111/aos.13014.
- Hayreh S.S., Revie I.H., Edwards J. Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:461-472. doi: 10.1136/bjo.54.7.461.
- Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand* 2003; 81:253-259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
- Zeitl O., Galambos P., Wagenfeld L. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1245-1248. doi:10.1136/bjo.2006.093633.
- Plange N., Kaup M., Arend O. Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 978-983. doi: 10.1007/s00417-005-0227-9.

13. Zeitz O., Galambos P., Wagenfeld L. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1245-1248. doi:10.1136/bjo.2006.093633.
14. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5):704-12. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
15. Kiel J.W., van Heuven W.A. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:579-585.
16. Bill A. Physiological aspects of the circulation in the optic nerve. Glaucoma: conceptions of a disease 1978; 97-103. doi:10.1016/0304-3940(78)90055-1.
17. Buys Y.M., Alasbali T., Jin Y.P. Effect of sleeping in a head-up position on intraocular pressure in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2010; 117:1348-1351. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.015.
18. Mansouri K., Leite M.T., Weinreb R.N. 24-hour ocular perfusion pressure in glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1175-1176. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300160.
19. Tung J.D., Tafreshi A., Weinreb R.N. Twenty-four-hour effects of bimatoprost 0.01% monotherapy on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *BMJ* 2012; 23:2. doi:10.1136/bmjopen-2012-001106.
20. Lee J.Y., Yoo C., Kim Y.Y. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in patients with untreated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:329-335. doi:10.1016/j.ajo.2012.08.003.
21. Bill A. Circulation in the eye. The handbook of physiology: cardiovascular system 1984; 1001-1034. doi: 10.1016/0014-4835(73)90249-2.
22. Glucksberg M.R., Dunn R. Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. *Microvasc Res* 1993; 45:158-165. doi: 10.1006/mvre.1993.1015.
23. Morgan W., Lind C., Kain S., Fatehee N., Bala A., Yu D. Retinal vein pulsation is in phase with intracranial pressure and not intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4676-4681. doi:10.1167/iovs.12-9837.
24. Bill A. Aspects of regulation of the uveal venous pressure in rabbits. *Exp Eye Res* 1962; 1:193-199. doi: 10.1016/s0014-4835(62)80001-3.
25. Reitsamer H.A., Kiel J.W. A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure, and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3728-3734.
26. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969; 31:675-725. doi: 10.1146/annurev.ph.31.030169.003331.
27. Liu J.H., Kripke D.F., Hoffman R.E. Elevation of human intraocular pressure at night under moderate illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(10):2439-2442.
28. Costa V.P., Jimenez-Roman J., Carrasco F.G. Twenty-four-hour ocular pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1291-1294. doi: 10.1136/bjo.2009.167569.
29. Brown B., Morris P. et al. Fluctuations in intraocular pressure with sleep: I. Time course of IO increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988; 8(3):246-248. doi: 10.1016/0275-5408(88)90174-3.
30. Wildsoet C., Eysen-Annan M., Brown B., Swann P.G., Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13(4): 357-365. doi:10.1111/j.1475-1313.1993.tb00491.x.
31. Buguet A., Py P., Romanet J.P. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(3):342-347. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73143-5.
32. Wildsoet C., Eysen-Annan M., Brown B., Swann P.G., Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13(4): 357-365.
33. Hayreh S.S. Ischemic Optic Neuropathies. Springer, 2011; 456 p. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
34. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
35. Quigley H.A., West S.K., Rodriguez J., Munoz B., Klein R., Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-1826. doi: 10.1001/archophth.119.12.1819.
36. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Chung J. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:2872-2877. doi: 10.1167/iovs.08-2956.
37. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:73-78. doi: 10.1097/icu.0b013e32831ee82.
38. Costa V.P., Arcieri E.S., Harris A. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1276-1282. doi: 10.1136/bjo.2008.149047.
39. Zheng Y., Wong T.Y., Mitchell P. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:3399-3404. doi: 10.1167/iovs.09-4867.
40. Xu L., Wang Y.X., Jonas J.B. Ocular perfusion pressure and glaucoma: the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009; 23:734-736. doi: 10.1038/eye.2008.342.
41. Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(2):144-154. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.010.
42. Nicoletta M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(3):337-341. doi: 10.1139/i08-063.
43. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 5:4467-4471. doi: 10.1167/iovs.10-6710.
44. Fuchsjäger-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1289-1296. doi: 10.1167/iovs.09-3827.
45. Deokule S., Weinreb R.N. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:302-307. doi: http://dx.doi.org/10.3129/i08-061.
46. Gherghel D., Orgul S., Gugleta K. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:597-605. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00766-2.
47. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология* 2016; 13(2):102-110. [Kurisheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya* 2016; 13(2):102-110. (In Russ.)].
48. Курышева Н.И. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *Глаукома* 2011; 3:11-17. [Kurisheva N.I. Ocular perfusion pressure and the primary vascular dysregulation in patients with normal pressure glaucoma. *Glaukoma* 2011; 3:11-17. (In Russ.)].
49. Costa V., Harris A., Anderson D., Stodtmeister R., Cremasco F., Kergoat H., Lovasik J., Stalmans I., Zeitz O., Lanzl I., Gugleta K., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:252-266. doi: 10.1111/aos.12298.
50. Sung K., Lee S., Park S., Choi J., Kim S., Yun S., Kang S., Cho J., Kook M. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:5266-5274. doi: 10.1167/iovs.09-3716.
51. Choi J., Jeong J., Cho H.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:831-836. doi: 10.1167/iovs.05-1053.
52. Choi J., Kim K.H., Jeong J. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(2):104-111. doi: 10.1167/iovs.06-0615.

53. Choi W., Baumann B., Liu J.J., Clermont A.C., Feener E.P., Duker J.S., Fujimoto J.G. Measurement of pulsatile total blood flow in the human and rat retina with ultrahigh speed spectral/Fourier domain OCT. *Biomed Opt Express* 2012; 3:1047-1061. doi: 10.1364/boe.3.001047.
54. Lange N., Kaup M., Daneljan L., Predel H.G., Remky A., Arend O. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2006; 20:137-142. doi: 10.1038/sj.jhh.1001959.
55. Nouri-Mahdavi K., Hofman D., Coleman A.L. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1627-1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
56. Hughes E., Spry P., Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003; 12(3):232.
57. Collignon N., Dewe W., Guillaume S., Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998; 22:19-25. doi: 10.1023/a:1006113109864.
58. Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., Taguchi K., Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:380-385. doi: 10.1007/s10384-003-0071-6.
59. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002.
60. Liang Y., Downs J.C., Fortune B. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:2154-2160. doi: 10.1167/iovs.08-2882.
61. Курешева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: Гринлайт, 2014; 128 с. [Kurisheva N.I. Glaznaya gemoperfuziya i glaukoma [Eye hemoperfusion and glaucoma]. Moscow, Grenlight Publ., 2014. 128 p. (In Russ.)].
62. Topouzis F., Coleman A.L., Harris A. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):60-67. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.055.
63. Boltz A., Schmidl D., Weigert G., Lasta M., Pemp B., Resch H., Garhofer G., Fuchsjäger-Mayrl G., Schmetterer L. Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4410-4415. doi: 10.1167/iovs.11-7263.
64. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141-155. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002.
65. Galambos P., Vafiadis J., Vilchez S.E. Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology* 2006; 113:1832-1836. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.030.
66. Feke G.T., Pasquale L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* 2008; 115(2):246-252. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.055.
67. Portmann N., Gugleta K., Kochkorov A. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:7068-7073. doi: 10.1167/iovs.11-7758.
68. Alm A., Bill A. The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 306-319. doi: 10.1111/j.1748-1716.1972.tb05182.x.
69. Liang Y., Downs J.C., Fortune B., Cull G., Cioffi G.A., Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2154-2160. doi: 10.1167/iovs.08-2882.
70. Weigert G., Findl O., Luksch A. Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. *Ophthalmology* 2005; 112:1337-1342. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.016.
71. Riva C.E., Hero M., Titzel P., Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:618-626.
72. Riva C.E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:183-215. doi: 10.1007/bf00946937.
73. Kiel J.W. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1994; 58:529-543. doi: 10.1006/exer.1994.1047.
74. Örgül S., Meyer P., Cioffi G.A. Physiology of blood flow regulation and mechanisms involved in optic nerve perfusion. *J Glaucoma* 1995; 4:427-443. doi: 10.1097/00061198-199512000-00009.
75. Wray S. Smooth muscle intracellular pH: measurement, regulation, and function. *Am J Physiol* 1980; 8(3):197-206. doi: 10.1007/s004240100562.
76. Wei E.P., Ellis E.F., Kontos H.A. Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO₂ and hypoxia. *Am J Physiol* 1980; 238(2):226-230.
77. Anderson D.R. Glaucoma, capillaries and pericytes. Blood flow regulation. *Ophthalmologica* 1996; 210(5):257-262. doi: 10.1159/000310722.
78. Osol G., Halpern W. Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 249(5):914-921.
79. Harder D.R., Madden J.A. Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced pCO₂. *Pflugers Arch* 1985; 403(4):402-406. doi: 10.1007/bf00589253.
80. Attwell D., Buchan A.M., Charpak S., Lauritzen M., Macvicar B.A., Newman E.A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010; 468:232-243. doi: 10.1038/nature09613.
81. Garhofer G., Zawinka C., Resch H., Huemer K.H., Schmetterer L., Dorner G.T.: Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2004; 13:340-344. doi: 10.1097/00061198-200408000-00013.
82. Kondo M., Wang L., Bill A. The role of nitric oxide in hyperemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3):323-325. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00762.x.
83. Ferrari-Dileo G., Davis E., Anderson D.R. Glaucoma, capillaries and pericytes. *Ophthalmologica* 1996; 210(5):269-275. doi: 10.1159/000310724.
84. Shibata M., Sugiyama T., Kurimoto T., Oku H., Okuno T., Kobayashi T., Ikeda T. Involvement of glial cells in the autoregulation of optic nerve head blood flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3726-3732. doi: 10.1167/iovs.11-9316.
85. Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., Polunina A., Katamay R., Flammer J., Örgül S. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:589-594. doi: 10.1007/s00417-011-1842-2.
86. Resch H., Garhofer G., Fuchsjäger-Mayrl G., Hommer A., Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2009; 87:4-12. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01167.x.
87. Ernest J.T. Autoregulation of optic disk oxygen tension. *Invest Ophthalmol* 1974; 13:101.
88. Kiel J.W., Shepherd A.P. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2399-2410.
89. Polska E., Simader C., Weigert G., Doelemeyer A., Kolodjaschna J., Scharmann O., Schmetterer L. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3768-3774. doi: 10.1167/iovs.07-0307.
90. Fuchsjäger-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A., Weigert G., Pemp B., Vass C., Garhofer G., Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1289-1296. doi: 10.1167/iovs.09-3827.

91. Курышева Н.И. Дисфункция эндотелия в патогенезе глаукомы. *Глаукома* 2011; 2:62-70. [Kurisheva N.I. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. *Glaukoma* 2011; 2:62-70. (In Russ.)].
92. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kurysheva N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal* 2014; 5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
93. Luscher T., Tanner F. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertension* 1993; 6(2):283-293.
94. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. *СПбГМУ* 2003; 30-35. [Petrishev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction. *SPbGMU* 2003; 30-35. (In Russ.)].
95. Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:209-225. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00020-3.
96. Schmetterer L., Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:823-847. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00014-3.
97. Haynes W., Webb D. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344(6): 852-854. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92827-4.
98. Cioffi G., Orgul S., Onda E. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature. *Curr Eye Res* 1995; 14(12):1147-1153. doi: 10.3109/02713689508995821.
99. Oku H., Sugiyama T. Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1-induced chronic optic nerve head ischemia. *Surv Ophthalmol* 1998; 44(1):74-84. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00068-5.
100. Nishimura K., Riva C.E., Harino S., Reinach P., Cranstoun S.D., Mita S. Effects of endothelin-1 on optic nerve head blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12(1):75-83. doi: 10.1089/jop.1996.12.75.
101. Tezel G., Kass M.A., Kolker A.E., Becker B., Wax M.B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6(2):838-839. doi: 10.1097/00061198-199704000-00003.
102. Gass A., Flammer J., Linder L., Romerio S.C., Gasser P., Haefeli W.E. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 35(10):634-638. doi: 10.1007/bf00946939.
103. Nicoletta M.T., Ferrier S.N., Morrison C.A., Archibald M.L., LeVatte T.L., Wallace K., Chauhan B.C., LeBlanc R.P. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(6):2565-2572. doi: 10.1167/iovs.02-0913.
104. Emre M., Orgül S., Haufschild T., Shaw S.G., Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(1):60-63. doi: 10.1136/bjo.2004.046755.
105. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 5:4467-4471. doi: 10.1167/iovs.10-6710.
106. Prasanna G., Krishnamoorthy R., Clark A.F., Wordinger R.J., Yorio T. Human optic nerve head astrocytes as a target for endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(8):2704-2713.
107. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P., Lesk M.R., Trope G.E.; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1030-1036. doi:10.1001/archophth.126.8.1030.
108. Wang X., Levatte T.L., Archibald M.L., Chauhan B.C. Increase in endothelin B receptor expression in optic nerve astrocytes in endothelin-1 induced chronic experimental optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2009; 88:378-385. doi: 10.1016/j.exer.2008.09.009.
109. Drexler H., Zeiher A. Progression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance. *Basic Res Cardiol* 1991; 86(2):223-32. doi: 10.1007/978-3-642-72461-9_22.
110. Creager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90(4):1248-1253. doi: 10.1172/jci115987.
111. Курышева Н.И., Томилова И.К., Деев А.А., Назаров С.Б. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 5:5-7. [Kurisheva N.I., Tomilova I.K., Deev A.A., Nazarov S.B. Nitric oxide in the pathogenesis of cataracts and glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2001; 5:5-7. (In Russ.)].
112. Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y., Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(1):44-48.
113. Nathanson J.A., McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(9):1774-1784.
114. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
115. Steiner S., Niessner A., Ziegler S. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 18:305-310. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.006.
116. Atalar P.T., Atalar E., Kilic H. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoxanthoma syndrome. *Int Heart J* 2006; 47:77-84. doi: 10.1536/ihj.47.77.
117. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P., Walenta K., Link A., Bohm M., Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999-1007. doi: 10.1056/nejmoa043814.
118. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:179-212. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.02.008.
119. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795-802. doi: 10.1007/s00417-006-0457-5.
120. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:424-433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
121. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., Kotsafti O., Doro D., V. de Kretzenberg S., Avogaro A., Agostini C., Dorigo M. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:135-141. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01573.x.
122. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 2:34-39. [Kurisheva N.I., Irtegov E.Y., Yasamanova A.N. The role of endothelial dysfunction in the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Rossiyskiy Oftalmologicheskij J* 2015; 2:34-39. (In Russ.)].

Поступила 06.09.2016