

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3

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 получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Курышева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):101-112.

Резюме

В данной части обзора представлены результаты клинических исследований, позволяющих предположить, что нарушение глазной гемодинамики может быть одним из пусковых факторов развития и прогрессирования глаукомы. Хотя факт первичности сосудистых нарушений при глаукоме все еще не доказан, существует рабочая концепция, допускающая их роль в патогенезе глаукомы. Она включает в себя теории венозной дисфункции, первичной сосудистой дисрегуляции и биомеханических нарушений на уровне решетчатой мембраны склеры. Так, при глаукоме имеется повышение пульсационного венозного давления, а отсутствие пульсации центральной вены сетчатки является неблагоприятным прогностическим признаком. В патогенезе глаукомы есть общие черты с окклюзиями вен сетчатки: для обеих характерна

сосудистая дисрегуляция, касающаяся не только артериального, но и венозного русла. Окклюзия капилляров решетчатой мембраны склеры ослабляет как ее саму, так и проходящие через нее аксоны. Поскольку проблема циркуляторных расстройств при глаукоме находится в стадии обсуждения, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по лечению, направленному на улучшение глазной гемодинамики при данной патологии. С учетом ауторегуляции глазного кровотока, действующей в широких пределах внутриглазного и перфузионного давления, назначение сосудистых препаратов с целью улучшения глазного кровотока проблематично.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукомная оптиконейропатия, глазной кровоток, гематоофтальмический барьер, задние цилиарные артерии, патогенез.

ENGLISH

Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3

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.

For citations: Kuryshcheva N.I. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):101-112.

Для контактов:

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

Abstract

The review presents the results of clinical studies, which suggest that ocular hemodynamics disorder can be one of the triggers of glaucoma development and progression. While the fact that vascular disorders are primary in glaucoma still has not been proved, there is a working concept admitting their role in glaucoma pathogenesis. It includes a theory of venous dysfunction, primary vascular dysregulation and biomechanical disorders at the scleral membrane level. In glaucoma there is an increase in pulsatile venous pressure, and the lack of central retinal vein pulsation is an unfavorable prognostic. Glaucoma pathogenesis has some common features with retinal vein occlusion: both are characterized by vascular dysregulation, not only

in arterial, but also venous bed. Occlusion of the scleral membrane's capillaries weakens both the membrane and axons passing through it. Since the problem of circulatory disorders in glaucoma is still under discussion, currently there are no definitive treatment recommendations aimed at improving ocular hemodynamics in this disease. Taking into account that the ocular blood flow autoregulation is active in a wide range of IOP and perfusion pressure conditions, prescribing vasoactive drugs in order to improve the ocular blood flow is questionable.

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

Гипотеза о вовлечении циркуляторных расстройств в патогенез глаукомы оптической нейропатии (ГОН) имеет под собой три серьезных теоретических обоснования.

1. В отличие от сетчатки, зрительный нерв получает кровоснабжение из задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА), которые, проходя через хориоидею, проникают к головке зрительного нерва. Хориоидальный кровоток имеет свои особенности, одной из которых является наличие зон водораздела, обосновывающих локализацию уязвимых при глаукоме участков диска зрительного нерва (ДЗН), лишенных кровоснабжения (см. часть 1 обзора). Специфические дефекты полей зрения при глаукоме в значительной степени связывают именно с этими зонами [1].

2. Капилляры перипапиллярной сетчатки тоже имеют свои особенности, а именно: большую протяженность от артериол до венул. Поэтому они наиболее подвержены компрессии в результате повышенного ВГД. Именно такие капилляры сосредоточены в верхней и нижней областях перипапиллярной сетчатки, что соответствует локализации аркуатных дефектов полей зрения, столь характерных для глаукомы [2].

3. Капилляры ДЗН также подвержены механическому стрессу в результате формирования глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ЭДЗН). Поскольку решетчатая мембрана склеры (РМС) наиболее прогибается в центре и наименее в темпоральной зоне, то это может объяснять сохранность аксонов, проходящих через височный отдел ДЗН от макулы.

Именно эти три предпосылки послужили основой для многочисленных последующих морфологических и клинических исследований с целью обосновать роль циркуляторных расстройств в патогенезе ГОН.

Так, впервые в работах D. Anderson, A. Hendrickson было показано, что при глаукоме страдает быстрый аксоплазматический ток [3], в отличие от медленного, задействованного в патогенезе отека ДЗН [4, 5]. Примечательно, что именно быстрый

аксоплазматический ток нарушается при повышении ВГД [6]. Позднее было обнаружено, что блокада аксоплазматического тока более связана с нарушением кровотока в зрительном нерве (ЗН), чем с прогибом РМС в результате офтальмогипертензии [7], хотя с этим согласны далеко не все исследователи. Тем не менее многие из них считают, что разделение патогенеза ГОН на «механический» и «сосудистый» механизмы является искусственным [7-9], поскольку, во-первых, они взаимосвязаны, во-вторых, накоплено немало фактов в пользу и того, и другого.

Клиническое обоснование роли циркуляторных расстройств в патогенезе ГОН

Глаукома — это нейродегенеративное заболевание, сутью которого является медленно прогрессирующая гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов от апоптоза [10]. Тот факт, что ишемия является важной причиной апоптоза ГКС, не вызывает сомнений [11, 12]. Во многих работах было показано, что именно ишемия лежит в основе дисфункции нейронов, изменяя их цитоскелет [13], а также активизирует глутаматкальциевый каскад, приводя к апоптозу ГКС через эксайтотоксический феномен [14]. Снижение ретробульбарного кровотока при глаукоме ассоциируется с морфологическими изменениями ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), что неоднократно упоминается в литературе [15-17]. По нашим данным, в норме и при начальной глаукоме толщина СНВС в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки имела высокую корреляцию с диастолической скоростью кровотока в ЗКЦА ($r=0,747$, $p<0,001$) и плотностью капиллярного русла в ДЗН, измеренного методом ОКТ-ангиографии ($r=0,590$, $p<0,001$). Меньшей плотности капиллярного русла в перипапиллярной сетчатке соответствовал больший объем потерь ганглиозного комплекса ($r=-0,42$, $p<0,001$) [18]. Подобные наблюдения легко объяснимы: меньшему объему нервной ткани требуется меньшее кровоснабжение.

В то же время в некоторых работах подчеркивается, что при начальной глаукоме и при офтальмогипертензии, напротив, истончению СНВС соответствует повышенный ретробульбарный кровоток [19, 20].

Мы также отмечали, что у больных в препериметрическую стадию глаукомы наблюдается большая толщина хориоидеи по сравнению с нормой, что косвенно указывает на более высокий уровень кровотока в преламинарной порции ЗН именно на ранних этапах развития заболевания. В продвинутые стадии, напротив, наблюдалось истончение хориоидеи в перипапиллярной области. Эти данные совпадают с наблюдениями других авторов [21-24].

Обратную корреляционную связь между показателями глазного кровотока и морфометрическими характеристиками ДЗН, а также состоянием зрительных функций в начале заболевания многие авторы объясняют наличием ауторегуляции глазного кровотока, которая имеет место в норме и сохраняется на ранних этапах глаукомы. Действительно, как было отмечено нами в недавних исследованиях, в норме более высоким показателем кровотока в глазной артерии и ЗКЦА соответствовало удлинение латентности и снижение амплитуда пика P100 зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку. Иными словами, ухудшение зрительных функций в начале заболевания сопровождается повышением (можно предположить, компенсаторным) кровотока в ткани. Между тем по мере прогрессирования глаукомы эти корреляционные связи меняли свой характер, и высокая прямая зависимость между обсуждаемыми параметрами наблюдалась в продвинутые стадии глаукомы [25]. Как отмечает Siesky, благодаря ауторегуляции глазного кровотока в норме и при начальной глаукоме в отдельных участках перипапиллярной сетчатки, соответствующих зонам истончения СНВС, кровотока может быть действительно усилен, однако постепенно он снижается [26].

Следует также иметь в виду высокую вариабельность кровотока в сетчатке и зрительном нерве (ЗН) даже в течение суток, что характерно именно для глаукомы и объясняется флуктуациями перфузионного давления, свойственными этому заболеванию [27, 28], особенно при ГНД [29].

Уместно, кроме того, вспомнить, что разные отделы сетчатки по-разному реагируют на дефицит кровотока. Наиболее уязвимы в этом плане нижние ее отделы, что объясняет, в частности, более частую локализацию дефектов поля зрения при глаукоме в верхней гемисфере [30]. Соответствие дефектов полей зрения секторам сетчатки, имеющим дефицит кровотока, выражено как при ГНД [31], так и при глаукоме с высоким ВГД [32]. С точки зрения структурных изменений при глаукоме в литературе подчеркивается, что именно в нижних отделах чаще страдают крупные ганглиозные клетки

сетчатки [33], появляются геморрагии по краю ДЗН [34], возникают перипапиллярная атрофия хориоидеи [35] и сужение невральное ободка [36].

СНВС в нижних отделах сетчатки более выражен, что требует большего кровоснабжения [37]. Chung et al. (1999) отмечали, что нижневисочные отделы перипапиллярной сетчатки более восприимчивы к вазоконстрикции кровоснабжающих их сосудов, нежели верхние [38]. Применив анализатор сосудов сетчатки, Kotliar et al. (2008) отмечали изменение стенки капилляров, наиболее выраженное в нижневисочной перипапиллярной сетчатке [39].

Таким образом, если рассматривать объем кровотока, приходящегося на единицу площади нервных волокон в нижних отделах, то здесь имеется явный дефицит кровоснабжения [38]. Примечательно, что это наблюдение находило подтверждение как в результате аутопсийных исследований, так и при флуоресцентной ангиографии больных глаукомой, в том числе при ГНД [40]. Более выраженной ЭДЗН и сужению неврального ободка соответствовали зоны пониженного кровоснабжения [41]. В литературе неоднократно высказывалось предположение, что сниженный перипапиллярный кровотока может быть предиктором структурных изменений в ДЗН и появления дефектов ПЗ [42-46].

Следует особо подчеркнуть, что речь идет именно о локальном снижении кровотока либо в перипапиллярном отделе [47], либо в ДЗН [40], либо на уровне решетчатой мембраны склеры, что характерно для псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ) [48]. Таким образом, резюмируя данные литературы по этой проблеме, Siesky et al. высказали предположение, что, хотя первичность сосудистых изменений при глаукоме все еще не доказана, определение дефицита кровотока в ДЗН и перипапиллярной сетчатке могут быть весьма перспективными в ранней диагностике глаукомы [26]. Однако для этого необходим информативный и доступный метод исследования капиллярного русла.

Обследуя больных с разными стадиями глаукомы и выполняя им ОКТ-ангиографию, мы убедились, что наиболее выраженное снижение плотности капилляров наблюдается в нижних отделах макулы и перипапиллярной сетчатки. Причем это происходит уже на ранних стадиях глаукомного процесса. Указанные изменения выявляются ранее, чем снижение толщины СНВС и ганглиозного комплекса, определяемые методом ОКТ, и имеют высокую корреляцию со всеми структурными показателями, а также с такими чувствительными функциональными тестами, как исследование зрительно вызванных потенциалов (ЗВП) и паттерн электроретинография. По мере перехода глаукомы в продвинутые стадии происходит особенно значительное снижение плотности капиллярной сети в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки [38, 49].

Таким образом, в литературе накоплены данные клинических наблюдений, позволяющие предположить важную роль циркуляторных расстройств в развитии ГОН. Каковы же основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы? Можно выделить три основных (см. ниже).

Роль венозного кровотока глаза в развитии ГОН

Еще в XIX веке ученые-офтальмологи обращали внимание на влияние состояния вен и венозного кровотока на внутриглазное давление (ВГД).

Одним из первых эту проблему в 70-х годах XIX в. начал исследовать казанский профессор Е.В. Адамюк. В своих работах он высказывал мнение о том, что давление внутри глаза находится в зависимости от состояния кровообращения в нем. Причину повышения ВГД он видел в задержке кровообращения внутри глаза, главным образом — в вортикозных венах. Другие же изменения в глазу, наблюдаемые при глаукоме, как считал ученый, представляются следствием затруднения оттока крови. В своей диссертации «К учению о внутриглазном кровообращении и давлении» (1867) [50] автор, изучая гидро- и гемодинамику при глаукоме, доказал, что нарушенный отток венозной крови приводит к повышению ВГД. Более того, при его значительном увеличении ретинальные артерии оказываются суженными, а вены, наоборот, расширенными.

В 1924 г. Hiroishi экспериментально показал прямую связь между венозной системой и ВГД. Он заменил часть водянистой влаги глаза окрашенным изотоническим раствором, что позволило ему исследовать появление красителя в шлеммовом канале и в эписклеральных венах. Автор заметил, что пережатие яремной вены полностью останавливало отток красителя из передней камеры и существенно увеличивало ВГД [51].

Надо отметить, что Schoenberg (1929) впервые сконструировал специальный воротник для компрессии яремных вен и пришел к заключению: «этот момент единственно верный — внутриглазное давление изменяется под влиянием компрессии яремных вен» [52].

В 1937 г. Otto Meyer опубликовал клинический случай сочетания открытоугольной глаукомы и латентного эндофлебита яремных вен, обратив внимание на важность нормального венозного оттока из бассейна головного мозга при ПОУГ. Он указал на важнейшую роль состояния внутренней яремной вены при названной им «эндогенной» глаукоме и особо подчеркнул влияние состояния венозной стенки яремной вены на свободный отток венозной крови из полости черепа [53]. Автор отметил, что клинически не выявляемый хронический пролиферативный эндофлебит яремных вен влияет на венозный отток из головного мозга, а также

на все дистальные вены, включая эписклеральные, которые непосредственно связаны со шлеммовым каналом. Был сделан вывод: ведущим фактором нормального оттока из передней камеры глаза является разница давления в яремной вене, эписклеральных венах и шлеммовом канале.

Д.И. Судакевич (1971), описывая в своей книге наблюдения патологоанатомических вскрытий пациентов, страдавших при жизни первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), заметил, что помимо атеросклеротических изменений артерий во всех случаях были значительно изменены хориоидальные вены, которые имели широкие просветы. При этом в хориоиде наблюдались застойные явления [54].

А.П. Нестеров (1995) описывал «особую роль» венозного давления в формировании уровня офтальмотонуса. Автор отметил, что сдавление вортикозных вен во время операций сопровождается резким повышением офтальмотонуса, которое продолжается в течение нескольких последующих дней. Он заметил, что при переходе тела в положение Тренделенбурга* внутриглазное давление «немедленно и стойко увеличивается» и предложил шейную дифференциальную компрессионную пробу для суждения о состоянии венозной системы глаза [55].

Результаты этого эксперимента показывают, что при возрастании венозного давления происходит быстрый и вместе с тем стойкий подъем офтальмотонуса. А.П. Нестеров считал, что «немедленное повышение внутриглазного давления обусловлено увеличением кровенаполнения глаза», и подчеркивал, что «в практическом плане эти наблюдения указывают на необходимость избегать всякого давления на вены шеи (тугих воротничков, галстуков) у больных глаукомой».

В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что при офтальмогипертензии происходит повышение давления в ЦВС и вортикозных венах. В результате снижается разница между давлением в артериях и венах и нормальная перфузия крови в глазном яблоке становится невозможной. Однако при этом немедленно включаются компенсаторные механизмы, благодаря существующей ауторегуляции кровотока глаза. Их цель — не только поддерживать нормальным диаметр артериол, капилляров и венул, но и сохранить в них адекватным давление крови, чтобы не произошло отека ДЗН [58].

Следует, однако, отметить, что, несмотря на очевидную роль венозного кровотока глаза при глаукоме, его измерению посвящено не так много работ, и в целом венозный кровоток при глаукоме изучен недостаточно. Это объясняется прежде всего отсутствием надежных методов его оценки. Положение усугубляется высокой анатомической вариабельностью венозного русла глаза (см. часть 1 обзора).

*положение Тренделенбурга — положение, при котором голова и плечевой пояс располагаются ниже таза (примечание автора).

В литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные данной проблеме. Так, снижение скорости кровотока в ЦВС при ПОУГ, в том числе и при ГНД, отмечалось в работах Wolf et al. (1993) [57] и H. Kaiser (1997) [58]. Кроме того, было обнаружено повышение давления в ЦВС, что также авторы связывали со снижением скорости кровотока в ней [59, 60]. В результате они пришли к заключению, что это может быть обусловлено сужением ЦВС в месте выхода из глазного яблока. W. Morgan (2004), изучая пульсацию центральной вены сетчатки (ЦВС), установил, что офтальмодинамическое давление, вызывающее эту пульсацию, коррелировало с дефектами полей зрения у больных глаукомой [61].

По данным Plange et al. (2006), диастолическая скорость кровотока в ЦВС имела высокую корреляцию с объемом ретинального ободка ДЗН ($r=0,56$) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки ($r=0,49$) [40]. Интересен тот факт, что скорость кровотока в ЦВС не коррелировала ни с возрастом больных, ни с уровнем ВГД, равно как не было выявлено корреляции между ВГД и морфометрическими показателями ДЗН и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT).

По данным Е.Э. Луцевич и А.Е. Васильевой (2013), систолическая скорость кровотока в ЦВС коррелировала с функциональными и морфометрическими характеристиками зрительного нерва, особенно при глаукоме нормального давления (ГНД) [64].

По нашим данным, в норме и в начальной стадии глаукомы имеется обратная корреляционная связь между параметрами венозного кровотока и толщиной СНВС, чего не наблюдается в продвинутой стадии глаукомы. Эти результаты мы объяснили сохраненной ауторегуляцией глазного кровотока, которая нарушается по мере прогрессирования заболевания [49]. Проведя сравнительное исследование глазного кровотока при глаукоме повышенного давления (ГПД) и при ГНД, мы обнаружили достоверное его снижение во всех сосудах, участвующих в кровоснабжении сетчатки и ДЗН в обеих группах больных глаукомой по сравнению с контролем. Несмотря на сходство клинических характеристик, показатели скорости артериального кровотока при ГНД несколько превосходили таковые при ГПД (достоверность отличий $p<0,05$). В то же время результаты показали снижение кровотока в ЦВС, а также в вортикозных венах и верхней глазной вене при обеих формах ПОУГ, причем в некоторых венах глаза показатели кровотока при ГНД были достоверно ниже, чем при ГПД. В контроле морфометрические показатели коррелировали только с параметрами кровотока в ЗКЦА. Напротив, при глаукоме морфофункциональные показатели в большей степени коррелировали с данными венозного кровотока (особенно при ГНД) и в меньшей степени — артериального [63]. Было установлено,

что параметры венозного кровотока имели высокую корреляцию с характеристиками ганглиозного комплекса сетчатки и толщиной СНВС [64], а также с амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП [65]. Известно, что компонент P100 стандартных ЗВП 1° отвечает за магноцеллюлярную зрительную систему. Именно эти нейроны, как известно, вовлекаются в глаукомный процесс одними из первых. Наши дальнейшие исследования показали, что скорость кровотока в ЦВС и вортикозных венах позволяет дифференцировать больных с перепериметрической глаукомой от здоровых лиц [49, 66]. Таким образом, эти результаты дают возможность предположить, что ранние патологические процессы в нейронах сетчатки при глаукоме развиваются на фоне нарушения венозной гемодинамики.

В этом плане с точки зрения диагностики и мониторинга глаукомы весьма важно учитывать наличие спонтанной пульсации ЦВС, которая определяется так называемым пульсационным венозным давлением (Venous Pulsation Pressure, или VPP). Оно равно ВГД, при котором пульсация ЦВС становится заметной. Полагают, что при глаукоме VPP повышено, а отсутствие пульсации ЦВС является неблагоприятным прогностическим признаком, который ассоциируется с прогрессированием ГОН (Morgan, 2016). Многочисленные исследования Jonas, Sisler, Seo, Lowe и особенно Jonas и Morgan были направлены на определение пульсационного венозного давления как важного фактора патогенеза ГОН и взаимосвязи глаукомы с ретинальными венозными окклюзиями. Результаты этих исследований детально освещены в недавнем обзоре W. Morgan [67].

Почему повышение давления в ЦВС имеет такое важное значение? Это во многом обусловлено развитием капиллярного стаза. Он является следствием даже кратковременного повышения ВГД в результате микроповреждения в артериолах (это может произойти на уровне РМС или в результате артериолоспазма). Капиллярный стаз немедленно влечет за собой стаз в прилежащей венуле, что передается в ЦВС. Причина тому — турбулентность кровотока в ретроламинарной части ЦВС, возникающая при подъеме ВГД и при падении давления в этой части вены ниже офтальмотонуса. Может случиться так, что подъем ВГД окажется слишком кратковременным для включения процессов ауторегуляции кровотока. В итоге это приведет к снижению перфузионного давления. Далее кратковременный стаз сопровождается притоком медиаторов воспаления, лейкоцитов и других индуцирующих тромбоз факторов. Таким образом, нарушение венозного оттока из глаза может вызвать серьезные микроциркуляторные нарушения.

Важно понимать, что кратковременные подъемы ВГД и снижение перфузионного давления (ПД) не приводят сразу к аксональному повреждению:

сетчатка может выдержать повышение ВГД даже в течение часа, а аксоны — недели и месяцы после развития локальной ишемии, в то время как глазная микроциркуляция повреждается уже через несколько минут после возникновения даже умеренных перепадов ВГД. Именно это лежит в основе дальнейших процессов, приводящих к апоптозу нейронов. Возможно, поражение микрососудистого русла (артериол, венул и капилляров) при глаукоме играет не менее важную роль, чем подъем ВГД, и нарушению венозного оттока по более крупным сосудам глаза отводится не последнее место в патогенезе ГОН. Еще одним предположением является то, что особенности архитектоники ЦВС, главным образом в месте ее прохождения через РМ склеры, также создают предпосылки для развития венозного стаза на фоне флуктуаций ВГД. Более того, эти особенности могут носить наследственный характер.

Следует учесть еще несколько обстоятельств, имеющих отношение к венозному кровотоку. Эндотелий венозной стенки более чувствителен к действию эндотелина-1 (ЕТ-1), чем артериальной, а венозная стенка при глаукоме менее устойчива к механическому давлению, чем артериальная. При ишемии возможна артериализация венозной стенки, что повышает сопротивление венозному кровотоку [68].

Однако, по мнению S. Naureh (2011), существует мало научно значимых свидетельств того, что давление ЦВС играет значительную роль в гемоперфузии ДЗН и в его ишемии [69]. Это, возможно, объясняется тем, что изменение в давлении венозного кровотока не является столь значительным, по сравнению с артериальным кровообращением. Основываясь на результатах собственных исследований, S. Naureh утверждает, что повышение ВГД всего на несколько миллиметров ртутного столба не может нарушить кровообращение в ДЗН и вызвать необратимое аксональное повреждение, если системное АД не является очень низким. Проведенные им экспериментальные исследования по преходящей острой ишемии сетчатки у обезьян показали, что она не вызывает явного повреждения сетчатки, если продолжается не более 100 мин. Для того чтобы сетчатке было нанесено тотальное или почти тотальное необратимое повреждение, ишемия должна действовать в течение примерно 4 часов. Аналогичным образом обстоит дело с нарушением мозгового кровотока. Также известно, что аксоны могут выдерживать значительно более длительные и более тяжелые ишемические нарушения, чем ганглиозные клетки во всей нервной системе: ишемия длительностью в несколько секунд не может вызвать необратимое повреждение аксонов ДЗН [70, 71]. Кроме того, по мнению S. Naureh, развитие ГОН не сопряжено с ухудшением циркуляции в ЦВС, что обосновано им на примере большого числа ангиографий ЦВС при глаукоме [71].

Cioffi and Van Buskirk (1996) выдвинули интригующую концепцию: венозный дренаж в преламинарной области и перипапиллярной сосудистой оболочке происходит по двум противоположным направлениям и в связи с этим «уникальная обособленная система венозного оттока» в ДЗН может играть роль в ишемических нарушениях ДЗН [72].

По мнению S. Naureh, имеются свидетельства в пользу первой части этой концепции, поскольку венозное дренирование в преламинарной области является центростремительным в центральную вену сетчатки, в то время как в прилегающей перипапиллярной сосудистой оболочке — центростремительным, в вортикозные вены. Однако это не всегда так. Бывают глаза с крупным перипапиллярным венозным сосудистым сплетением, дренирующим сосудистую оболочку глаза. Указанные сосуды выходят из глазного яблока в перипапиллярной области и называются хориовагинальными венами (chorio-vaginal veins). Также существует связь между ЦВС и перипапиллярными венами сосудистого сплетения в преламинарной области, которая отвечает за развитие обычно наблюдаемых коллатералей ресничных артерий сетчатки (ошибочно называемых шунтами ресничных артерий зрительного нерва).

Все дело в том, что внутренняя стенка вен, подобно эндотелию артерий и капилляров, функционирует под влиянием разнообразных сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Основным из них следует отметить эндотелин-1 и фактор роста эндотелия, ответственный за проницаемость сосудистой стенки. Указанные вещества могут синтезироваться как непосредственно сосудистой стенкой, так и диффундировать из окружающих тканей, например, из перицитов мышечной стенки сосудов или из артериальной крови, благодаря близкому расположению вен и артерий в месте перекреста.

Что общего между тромбозами ЦВС и глаукомой?

На молекулярном уровне для обоих заболеваний характерно повышенное образование таких субстанций, как гипоксия-индуцирующий фактор (HIF-1 α), эндотелин-1 (ЕТ-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эритропоэтин. Все перечисленные агенты могут приводить как к спазму сосуда, так и к повышению проницаемости сосудистой стенки. Считается, что при глаукоме указанные факторы могут диффундировать через проницаемую стенку хориоидальных сосудов к головке зрительного нерва. Именно там ранее всего и возникает спазм ретинальных сосудов и повышение их проницаемости, что в крайнем случае проявляется в виде геморрагий по краю ДЗН [73]. Примечательно, что и то, и другое явление сопровождаются повышением внутривенозного давления [74]. Предполагают, что для глаукомы, как и для окклюзий вен сетчатки, характерна сосудистая дисрегуляция, касающаяся не только артериального, но и венозного русла [75, 76].

Роль первичной сосудистой дисрегуляции в патогенезе глаукомы

В 1985 г. С. Phelps и J. Corbett впервые указали на еще один возможный механизм развития ГОН, в частности при глаукоме нормального давления (ГНД), а именно — на первичную сосудистую дисрегуляцию (ПСД) [77]. Одним из доказательств, которые приводили авторы в пользу данного тезиса, явилось указание на то, что больные ГНД часто страдают мигренью. Более того, сочетание ГНД с мигренью повышает риск прогрессирования ГОН в 2,5 раза (Leske, 2007) [78]. Позднее это подтвердили и другие авторы, а роль сосудистой дисрегуляции все более активно стала обсуждаться в литературе. Полагают, что в случае ГОН она сводится к нарушению глазной гемоперфузии по крайней мере у части больных глаукомой [79-83].

В условиях ПСД происходит сбой ауторегуляции, и тогда перфузия глаза определяется другими факторами. Было замечено, что у больных с ишемическими заболеваниями зрительного нерва имеется связь регуляции глазного кровотока с показателями сердечного и дыхательного ритмов, иными словами — с параметрами, характеризующими вариабельность сердечного ритма (ВСР). Избыточная активность симпатического звена вегетативной нервной системы — одна из возможных причин, ведущих как к ПСД, так и к снижению перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи.

Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов с ПСД выявило существенные нарушения в балансе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, а именно — было отмечено явное преобладание симпатической иннервации [83]. В одной из недавних работ мы провели исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой путем определения показателей вариабельности сердечного ритма. Результаты продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической у больных ГНД по сравнению с больными ГПД и здоровыми лицами. Параметры регионарного кровотока в основных сосудах, питающих зрительный нерв, коррелировали с показателями вариабельности сердечного ритма [84].

Важнейшей причиной и непосредственным признаком ПСД является повышенный уровень эндотелина-1 (ЕТ-1) в крови [81], что было рассмотрено в части 2 обзора.

Нередко о наличии ПСД у больных глаукомой судят на основе данных анамнеза (холодные руки, ноги, пониженное чувство жажды и т. д.). В нормальных условиях глазной кровотока при ПСД может быть не нарушен, однако сбой происходит в условиях провокационных тестов, например, холодового. Поскольку при ПСД сосуды сетчатки в целом менее склонны к дилатации, сохраняя напряженность

сосудистой стенки, то при нагрузочных тестах не происходит достаточного расширения артерий. Этим обстоятельством и объясняется нестабильность глазной перфузии у лиц, страдающих ПСД [79, 80].

Согласно данным Park et al. (2012), дисфункция автономной регуляции сосудистого тонуса является причиной развития дефектов полей зрения, расположенных близко к точке фиксации, что особенно часто встречается у больных ГНД [85].

Известно, что сама по себе ПСД не приводит к дефициту кровообращения в ДЗН, но реализуется через нарушение ауторегуляции. В целом ауторегуляция позволяет сохранять стабильным кровотоком в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях АД и ВГД [86]. Именно это обстоятельство делает проблематичным активное воздействие на глазной кровотоком путем назначения сосудорасширяющих препаратов. Было показано, что это может повлечь обратную реакцию — снижение глазной гемоперфузии [87].

Важная причина нарушенного нейроваскулярного взаимодействия — дисфункция сосудистого эндотелия [88]. 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. Возможно, имеют значение и другие факторы, например, сбой в работе астроцитов. Но доказательств этому пока не получено [89].

В работах J. Flammer и руководимой им научной группы Университета Базеля на протяжении многих лет проводились исследования, которые позволили сформулировать теорию о роли ПСД в развитии глаукомы и ряда других глазных заболеваний. Хотя J. Flammer не отождествляет понятие ПСД с дисфункцией автономной нервной системы, в этих двух состояниях много общего, в частности реакция сосудов на провокационные тесты, такие как охлаждение. Роль ПСД в патогенезе ГОН на сегодня принята научным офтальмологическим сообществом, о чем свидетельствует появление в 2014 г. нового термина — синдрома Фламмера [90].

Взаимосвязь биомеханической и сосудистой теорий патогенеза ГОН

Burgoyne описывает суть глаукомы как патологический процесс, вовлекающий не только невральную ткань (ГКС, аксоны, пучки нервных волокон), но и соединительную ткань, прежде всего в РМС [91]. Главным патологическим (пусковым) фактором автор считает ВГД, которое проявляется в двух видах: 1) непосредственное давление (stress) на окружающие ткани, включая мелкие капилляры, и 2) растяжение соединительных тканей (strain), которое также влечет за собой механическое поражение

окружающих тканей. В своей концепции автор допускает нарушение кровотока как в ретробульбарных сосудах, так и в капиллярах ДЗН и особенно РМС, полагая, что и тот, и другой страдают вследствие эффекта stress/strain. Так, за счет эффекта растяжения склеры (strain) нарушается кровоток в ЗКЦА, а следовательно, и в круге Цинна – Галера. Сдавлению подвергаются также веточки пиальных артерий, кровоснабжающих ретроламинарную часть ЗН [92].

Кровоток в самих капиллярах РМС в нормальных условиях в значительной степени связан с систолическим АД. Полагают, что он может нарушаться в результате вазоспазма. Однако при повышении ВГД происходит сдавление ЗКЦА, проникающих в хориоидею, ламинарный и ретроламинарный отделы ЗН. Полагают, что это сдавление имеет место на уровне перипапиллярной склеры. Другим важным патологическим фактором является затруднение диффузии трофических субстанций из капилляров РМС к аксонам, проходящим через РМС. На этом пути им необходимо преодолеть эндотелий капилляров, базальную мембрану перипапиллярных, экстраклеточный матрикс перекладин РМС, базальную мембрану астроцитов и сами астроциты с их отростками. Возрастные изменения любой из указанных мембран, а также изменения экстраклеточного матрикса РМС в результате повышения ВГД приводят к ухудшению трофики аксонов, постепенно вызывая их атрофию. Примечательно, что это может происходить даже в том случае, если кровоток в капиллярах РМС

сохранен. Хотя, как полагает Burgoone, наиболее вероятно, что в условиях повышенного ВГД возможна окклюзия этих капилляров, что ослабляет как саму РМС, так и проходящие через нее аксоны.

Еще одной причиной повреждения капилляров РМС считают повышение жесткости склеры, дефицит в ней эластических волокон. В результате повышенного ВГД и растяжения склеры возникают компрессионные и «стригущие» эффекты, действующие на капилляры. Возможно и сочетание неблагоприятных факторов, например, в случае ночного падения перфузионного давления крови в капиллярах [93]. Кроме того, повышение ВГД вызывает утолщение базальных мембран астроцитов и перипапиллярных, что затрудняет поступление трофических веществ в аксоны [94].

Заключение

Изложенные выше данные свидетельствуют о том, что несмотря на отсутствие единой точки зрения на патогенез ГОН, можно заключить, что он многообразен, включает в себя как механические, так и сосудистые и метаболические факторы. В зависимости от генетически обусловленных анатомических и физиологических особенностей у разных пациентов могут преобладать те или иные механизмы патогенеза. Поэтому, согласно современным представлениям, в выборе лечения и мониторинга больных невозможно игнорировать ни один из них.

Литература

1. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00005-2.
2. Alterman M., Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma. *Br J Ophthalmol.* 1968;52(1):26-31. doi: 10.1136/bjo.52.1.26.
3. Anderson D.R., Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1974; 13:771-783.PMID: 4137635.
4. Wirtschafter J.D., Rizzo F.J., Smiley B.C. Optic nerve axoplasm and papilledema. *Surv Ophthalmol.* 1975;20(3):157-189. doi:10.1016/0039-6257(75)90001-6.
5. Hayreh S. Optic disc edema in raised intracranial pressure. *Arch Ophthalmol.* 1977; 95(9):1553-1565. doi: 10.1001/archophth.1977.04450090075006.
6. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(1):94-97. doi:10.1001/archophth.1983.01040010096017.
7. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1979;28:515-523. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3.
8. Van Buskirk E.M. Glaucomatous optic neuropathy. *J Glaucoma.* 1994;3:2-4. doi: 10.1097/00061198-199400321-00002.
9. Van Buskirk E.M., Cioffi G.A. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113:447-452. doi: 10.1016/S0002-9394(14)76171-9.
10. Engin K.N., Yemisci B., Bayramoglu S.T., G Ner N.T., Zyurt O., Karahan E. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5T MR Imaging: a pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;5:341. doi: 10.4172/2155-9570.1000341.

References

1. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00005-2.
2. Alterman M., Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma. *Br J Ophthalmol.* 1968;52(1):26-31. doi: 10.1136/bjo.52.1.26.
3. Anderson D.R., Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1974; 13:771-783.PMID: 4137635.
4. Wirtschafter J.D., Rizzo F.J., Smiley B.C. Optic nerve axoplasm and papilledema. *Surv Ophthalmol.* 1975;20(3):157-189. doi:10.1016/0039-6257(75)90001-6.
5. Hayreh S. Optic disc edema in raised intracranial pressure. *Arch Ophthalmol.* 1977; 95(9):1553-1565. doi: 10.1001/archophth.1977.04450090075006.
6. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(1):94-97. doi:10.1001/archophth.1983.01040010096017.
7. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1979;28:515-523. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3.
8. Van Buskirk E.M. Glaucomatous optic neuropathy. *J Glaucoma.* 1994;3:2-4. doi: 10.1097/00061198-199400321-00002.
9. Van Buskirk E.M., Cioffi G.A. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113:447-452. doi: 10.1016/S0002-9394(14)76171-9.
10. Engin K.N., Yemisci B., Bayramoglu S.T., G Ner N.T., Zyurt O., Karahan E. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5T MR Imaging: a pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;5:341. doi: 10.4172/2155-9570.1000341.

11. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma*. 1996;5(5):345–356. doi: 10.1097/00061198-199610000-00010.
12. Kyhn M.V., Warfvinge K., Scherfig E. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. Electrophysiological and histological characterisation. *Exp Eye Res*. 2009;88(6):1100–1106. doi: 10.1016/j.exer.2009.01.016.
13. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., Kang M., Cringle S.J., Yu D.Y. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3019–3028. doi: 10.1167/iovs.09-4692.
14. Romano C., Price M.T., Almlı T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):416–423.
15. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):552–557. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x.
16. Kargi S.H., Altın R., Koksall M. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*. 2005;19(5):575–579. doi: 10.1038/sj.eye.6701582.
17. Kurysheva 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.
18. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016;13(2):102-110.
19. Berisha F., Feke G.T., Hirose T., McMeel J.W., Pasquale L.R. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):466-472. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.034.
20. Feke G.T., Schwartz B., Takamoto T. Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(12):1088–1092. doi: 10.1136/bjo.79.12.1088.
21. Harris A., Kagemann L., Chung H.S. The use of dye dilution curve analysis in the quantification of indocyanine green angiograms of the human choroid. *Ophthalmol Imag Diag*. 1998;11:331–337. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70060-2.
22. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(5):644–656. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71077-3.
23. Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V., Zeyen T., Siesky B. Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):403–407. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f2c.
24. Punjabi O.S., Ho H.K., Kniestedt C., Bostrom A.G., Stamper R.L., Lin S.C. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006;31(10):851–862. doi: 10.1080/02713680600899887.
25. Kurysheva N. New technologies in diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Int J of Pharm Bio Sci*. 2016;7(3):100–106.
26. Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012. doi: 10.1586/eop.12.41.
27. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., Cook R.J., Trope G.E. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):561–567. doi: 10.1167/iovs.04-1033.
28. Choi J., Kim K.H., Jeong J., Cho H.S., Lee C.H., Kook M.S. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):104–111. doi: 10.1167/iovs.06-0615.
29. Choi J., Jeong J., Cho H.S., Kook M.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(3):831–836. doi: 10.1167/iovs.05-1053.
30. Hart W.M. Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982;89(3):268–279. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34798-3.
31. Sato E.A., Ohtake Y., Shinoda K., Mashim Y., Kimura I. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):795–801. doi: 10.1007/s00417-005-0177-2.
11. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma*. 1996;5(5):345–356. doi: 10.1097/00061198-199610000-00010.
12. Kyhn M.V., Warfvinge K., Scherfig E. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. Electrophysiological and histological characterisation. *Exp Eye Res*. 2009;88(6):1100–1106. doi: 10.1016/j.exer.2009.01.016.
13. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., Kang M., Cringle S.J., Yu D.Y. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3019–3028. doi: 10.1167/iovs.09-4692.
14. Romano C., Price M.T., Almlı T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):416–423.
15. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):552–557. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x.
16. Kargi S.H., Altın R., Koksall M. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*. 2005;19(5):575–579. doi: 10.1038/sj.eye.6701582.
17. Kurysheva 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.
18. 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.
19. Berisha F., Feke G.T., Hirose T., McMeel J.W., Pasquale L.R. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):466-472. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.034.
20. Feke G.T., Schwartz B., Takamoto T. Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(12):1088–1092. doi: 10.1136/bjo.79.12.1088.
21. Harris A., Kagemann L., Chung H.S. The use of dye dilution curve analysis in the quantification of indocyanine green angiograms of the human choroid. *Ophthalmol Imag Diag*. 1998;11:331–337. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70060-2.
22. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(5):644–656. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71077-3.
23. Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V., Zeyen T., Siesky B. Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):403–407. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f2c.
24. Punjabi O.S., Ho H.K., Kniestedt C., Bostrom A.G., Stamper R.L., Lin S.C. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006;31(10):851–862. doi: 10.1080/02713680600899887.
25. Kurysheva N. New technologies in diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Int J of Pharm Bio Sci*. 2016;7(3):100–106.
26. Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012. doi: 10.1586/eop.12.41.
27. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., Cook R.J., Trope G.E. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):561–567. doi: 10.1167/iovs.04-1033.
28. Choi J., Kim K.H., Jeong J., Cho H.S., Lee C.H., Kook M.S. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):104–111. doi: 10.1167/iovs.06-0615.
29. Choi J., Jeong J., Cho H.S., Kook M.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(3):831–836. doi: 10.1167/iovs.05-1053.
30. Hart W.M. Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982;89(3):268–279. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34798-3.
31. Sato E.A., Ohtake Y., Shinoda K., Mashim Y., Kimura I. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):795–801. doi: 10.1007/s00417-005-0177-2.

32. Resch H., Schmidl D., Hommer A. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):544–549. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.4457.x.
33. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(3):484–491.
34. Airaksinen P.J., Mustonen E., Alanko H.I. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(10):1795–1801. doi: 10.1001/archophth.1981.03930020669009.
35. Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:352.
36. Hitchings R.A., Spaeth G.L. The optic disc in glaucoma. I: classification. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(11):778–785. doi: 10.1136/bjo.60.11.778.
37. Harris A., Ishii Y., Chung H.S. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):184–188. doi: 10.1136/bjo.87.2.184.
38. Chung H.S., Harris A., Halter P.J. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2448–2453.
39. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):424–433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
40. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbarhaemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1501–1504. doi: 10.1136/bjo.2006.099853.
41. Plange N., Kaup M., Weber A., Remky A., Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):195–201. doi: 10.1001/archophth.122.2.195.
42. Jonas J.B., Harazny J., Budde W.M., Mardin C.Y., Papastathopoulos K.I., Michelson G. Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;12(3):260–265. doi: 10.1097/00061198-200306000-00014.
43. Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):253–259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
44. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2010; 19(5):293–298. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181b6e5b9.
45. Michelson G., Langhans M.J., Groh M.J. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1996; 5(2):91–98. doi: 10.1097/00061198-199604000-00003.
46. Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1022–1031. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00632-9.
47. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1049–1054. doi: 10.1136/bjo.2003.034884.
48. Harju M., Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(4):271–277. doi: 10.1007/s004170100269.
49. Курьшева 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.
50. Адамюк Е.В. К учению о внутриглазном кровообращении и давлении. Казань, 1867;86 с.
51. Hiroishi. Ueber das Verhaeltnis zwischen Augendruck und Blutdruck in den episcleralen Venen und den Wirbelvenen. *Arch f Ophthal.* 1924; CXIII. doi: 10.1007/bf01856533.
52. Schoenberg M.J. Prismscopic perimetry of the macular area: a new method of mapping out paracentral scotomas and other defects in the visual fields. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:245–262.
53. Meyer Otto. Die Latente chronische Entzündung der Jugularvenen. *Zentralblf Innere Med.* 1924;37:212. doi: 10.1007/978-3-642-99239-1-10.
32. Resch H., Schmidl D., Hommer A. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):544–549. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.4457.x.
33. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(3):484–491.
34. Airaksinen P.J., Mustonen E., Alanko H.I. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(10):1795–1801. doi: 10.1001/archophth.1981.03930020669009.
35. Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:352.
36. Hitchings R.A., Spaeth G.L. The optic disc in glaucoma. I: classification. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(11):778–785. doi: 10.1136/bjo.60.11.778.
37. Harris A., Ishii Y., Chung H.S. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):184–188. doi: 10.1136/bjo.87.2.184.
38. Chung H.S., Harris A., Halter P.J. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2448–2453.
39. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):424–433. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01072.x.
40. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbarhaemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1501–1504. doi: 10.1136/bjo.2006.099853.
41. Plange N., Kaup M., Weber A., Remky A., Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):195–201. doi: 10.1001/archophth.122.2.195.
42. Jonas J.B., Harazny J., Budde W.M., Mardin C.Y., Papastathopoulos K.I., Michelson G. Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;12(3):260–265. doi: 10.1097/00061198-200306000-00014.
43. Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):253–259. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00073.x.
44. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2010; 19(5):293–298. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181b6e5b9.
45. Michelson G., Langhans M.J., Groh M.J. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1996; 5(2):91–98. doi: 10.1097/00061198-199604000-00003.
46. Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1022–1031. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00632-9.
47. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1049–1054. doi: 10.1136/bjo.2003.034884.
48. Harju M., Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(4):271–277. doi: 10.1007/s004170100269.
49. 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.
50. Adamyuk E.V. K ucheniju o vnutriglaznom krovoobraschenii i davlenii [To the doctrine of intraocular circulation and pressure]. Kazan, 1967;86 p.
51. Hiroishi. Ueber das Verhaeltnis zwischen Augendruck und Blutdruck in den episcleralen Venen und den Wirbelvenen. *Arch f Ophthal.* 1924; CXIII. doi: 10.1007/bf01856533.
52. Schoenberg M.J. Prismscopic perimetry of the macular area: a new method of mapping out paracentral scotomas and other defects in the visual fields. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:245–262.
53. Meyer Otto. Die Latente chronische Entzündung der Jugularvenen. *Zentralblf Innere Med.* 1924;37:212. doi: 10.1007/978-3-642-99239-1-10.

54. Судакевич Д.М. Архитектоника системы внутриглазного кровоснабжения. М.: Медицина, 1971;70-80.
55. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина 1995;256.
56. Anderson D.R., Davis E.B. Glaucoma, capillaries and pericytes. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):280-284. doi: 10.1159/000310726.
57. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1561-1566. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31444-2.
58. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. *Karger Basel*. 1997;120-127.
59. Meyer-Schwickerath R., Kleinwächter T., Firsching R., Papenfuss H.D. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(12):783-788. doi: 10.1007/bf00184090.
60. Levine D.N. Spontaneous pulsation of the retinal veins. *Microvasc Res*. 1998;56(3):154-165. doi: 10.1006/mvre.1998.2098.
61. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., House P.H., Yu D.Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 2004;111:1489-1494. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.053.
62. Луцевич Е.Э., Васильева А.Е., Макашова Н.В., Антонова Л.Н., Стразден Е.Ю. Состояние венозного краниального и брахиоцефального кровотока у больных ПОУГ. *Национальный журнал глаукома*. 2013;4:30-42.
63. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2012;4:24-31.
64. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология*. 2013;1:26-31
65. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *Клиническая офтальмология*. 2012;3:91-94.
66. Курышева Н.И. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(2):22-31
67. Morgan W.H., Hazelton, M.L., Yu D.-Y. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon. *Progress Retinal Eye Res*. 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003.
68. Takahashi T., Nagaoka T., Yanagida H. A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *J Biorheol*. 2009;23:77-86. doi: 10.1007/s12573-009-0012-1.
69. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
70. Hayreh S.S., Jonas J.B. Optic disk and retinal nerve fiber nerve damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6):786-795. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00384-6.
71. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Kimura A., Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723-736. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00214-8.
72. Cioffi G.A., Van Buskirk M.E. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. *The glaucomas*, 1996;177-188.
73. Rankin S., Drance S. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in openangle glaucoma. *Glaucoma*. 1996;5(1):22-28. doi: 10.1097/00061198-199602000-00005.
74. Jonas J. Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2003;241(19):367-370. doi: 10.1007/s00417-003-0643-7.
75. Fraenkl S., Mozaffarieh M., Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *Europ Association Predictive, Preventive And Personalized Medicine J*. 2010;1(3):253-261. doi: 10.1007/s13167-010-0025-2.
76. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
77. Phelps C.D., Corbett J.J. Migraine and low tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;25(8):1105-1108.
54. Sudahevich D.M. Arhitektonika sistemy vnutriglaznogo krovo-snabzheniya. [The architectonics intraocular of blood circulation system]. Moscow: Meditsina, 1971;70-80.
55. Nesterov A.P. Glaukoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p.
56. Anderson D.R., Davis E.B. Glaucoma, capillaries and pericytes. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):280-284. doi: 10.1159/000310726.
57. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1561-1566. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31444-2.
58. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. *Karger Basel*. 1997;120-127.
59. Meyer-Schwickerath R., Kleinwächter T., Firsching R., Papenfuss H.D. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(12):783-788. doi: 10.1007/bf00184090.
60. Levine D.N. Spontaneous pulsation of the retinal veins. *Microvasc Res*. 1998;56(3):154-165. doi: 10.1006/mvre.1998.2098.
61. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., House P.H., Yu D.Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 2004;111:1489-1494. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.053.
62. Lutsevich E.E., Vassilieva A.E., Makashova N.V., Antonova L.N., Strazden E.U. Cranial and brachiocephalic venous blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'niy zhurnal glaukoma*. 2013;4:30-42.
63. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Irtegovaya E.Y. Features of ocular venous blood flow with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma*. 2012; 4:24-31.
64. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Khodal N.A. Influence of venous blood flow in the eyes of the state complex of retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologiya*. 2013;1:26-31.
65. Kurisheva N.I., Kiseleva T.N., Khodal N.A. The study of bioelectrical activity and regional hemodynamics in glaucoma. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2012;3:91-94.
66. Kurisheva N.I. New technologies in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Natsionalniy jurnal glaukoma*. 2015;14(2):22-31.
67. Morgan W.H., Hazelton, M.L., Yu D.-Y. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon. *Progress Retinal Eye Res*. 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003.
68. Takahashi T., Nagaoka T., Yanagida H. A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *J Biorheol*. 2009;23:77-86. doi: 10.1007/s12573-009-0012-1.
69. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
70. Hayreh S.S., Jonas J.B. Optic disk and retinal nerve fiber nerve damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6):786-795. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00384-6.
71. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Kimura A., Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723-736. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00214-8.
72. Cioffi G.A., Van Buskirk M.E. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. *The glaucomas*, 1996;177-188.
73. Rankin S., Drance S. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in openangle glaucoma. *Glaucoma*. 1996;5(1):22-28. doi: 10.1097/00061198-199602000-00005.
74. Jonas J. Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2003;241(19):367-370. doi: 10.1007/s00417-003-0643-7.
75. Fraenkl S., Mozaffarieh M., Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *Europ Association Predictive, Preventive And Personalized Medicine J*. 2010;1(3):253-261. doi: 10.1007/s13167-010-0025-2.
76. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
77. Phelps C.D., Corbett J.J. Migraine and low tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;25(8):1105-1108.

78. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
79. Drance S.M., Douglas G.R., Wijsman K., Schulzer M., Britton R.J. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1988; 105(1):35-39. doi: 10.1016/0002-9394(88)90118-3.
80. 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.
81. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-321. doi: 10.3129/i08-056.
82. Nicolela M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):337-341. doi: 10.3129/i08-063.
83. Anderson D., Vollenweider S., Cann J. Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. *Chronobiology International*. 2010;27(8):1609-1628. doi: 10.3109/07420528.2010.504317.
84. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления. *Офтальмология*. 2012;9(1):44-49.
85. Park H., Jung K., Park S., Park C. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. *Am J Ophthalmol*. 2012;54:466-475. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.028.
86. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(2):216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
87. Flammer J., Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(2):267-289. doi: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2.
88. 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: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002.
89. Garhofer G., Resch H., Weigert G., Lung S., Simader C., Schmetterer L. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1721-1725. doi: 10.1167/i0vs.04-1347.
90. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kuryшева N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal*. 2014;5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
91. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction— how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008;17:318-328. doi: 10.1097/jgj.0b013e31815a343b.
92. Langham M., Farell R., O'Brien V. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(191):9-13. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07080.x.
93. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32(12):745-752. doi: 10.1007/bf00184278.
94. Hernandez M.R., Miao H., Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Progress Brain Res* 173:353-373. doi: 10.1016/s0079-6123(08)01125-4.
78. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
79. Drance S.M., Douglas G.R., Wijsman K., Schulzer M., Britton R.J. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(1):35-39. doi: 10.1016/0002-9394(88)90118-3.
80. 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.
81. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-321. doi: 10.3129/i08-056.
82. Nicolela M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):337-341. doi: 10.3129/i08-063.
83. Anderson D., Vollenweider S., Cann J. Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. *Chronobiology International*. 2010;27(8):1609-1628. doi: 10.3109/07420528.2010.504317.
84. Kurisheva N.I., Trubilin V.N., Tsaregorodceva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N., Irtegovа E.Y. Specifics of cardiovascular system autonomic innervation in patients with normal-pressure glaucoma. *Oftalmologiya*. 2012; 9(1):44-49.
85. Park H., Jung K., Park S., Park C. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. *Am J Ophthalmol*. 2012;54:466-475. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.028.
86. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(2):216-221. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020100038.
87. Flammer J., Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(2):267-289. doi: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2.
88. 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: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002.
89. Garhofer G., Resch H., Weigert G., Lung S., Simader C., Schmetterer L. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1721-1725. doi: 10.1167/i0vs.04-1347.
90. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kuryшева N., Yao K. Flammer syndrome. *The EPMA Journal*. 2014;5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
91. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction— how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008;17:318-328. doi: 10.1097/jgj.0b013e31815a343b.
92. Langham M., Farell R., O'Brien V. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(191):9-13. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07080.x.
93. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32(12):745-752. doi: 10.1007/bf00184278.
94. Hernandez M.R., Miao H., Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Progress Brain Res* 173:353-373. doi: 10.1016/s0079-6123(08)01125-4.

Посмунна / Received / 06.09.2016