

Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции

¹ Областной офтальмологический диспансер

625048, Россия, г. Тюмень, ул. Холодильная, д. 118, корпус 1

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

e-mail: malishevskoff@yandex.ru

Реферат

Цель исследования — изучить вазомоторную функцию эндотелия у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования — установить особенности вазодилатирующей функции эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и физиологически стареющих людей того же возраста, исследовать соотношение эндотелиальных медиаторов и эндотелий зависимой вазодилатации в группах сравнения, оценить зависимость поток зависимой вазодилатации у пациентов с ПОУГ от изменений вазотонического биоэффекторного соотношения и длительности заболевания.

Материал и методы исследования. В исследовании принимали участие 64 мужчины (122 глаза) с ПОУГ начальной (n=34) и развитой (n=30) стадий, средний возраст которых составил 65,3±1,4 года (основная группа) и 56 добровольцев-мужчин (102 глаза) того же возраста без глаукомы (группа контроля). Помимо стандартного офтальмологического обследования определяли биологический возраст (БВ) исследуемых, отражающий индивидуальную вариабельность темпа возрастных изменений. Для определения соотношения функциональных вазотонических биоэффекторов при эндотелиальной дисфункции исследовали уровень стабильного метаболита оксида азота – нитрита (NO²-) и эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме крови в группах сравнения. Для изучения степени выраженности эндотелиальной дисфункции выполнялась проба с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Еп Visor фирмы «Филипс». Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. Рассчитывали поток зависимую вазодилатацию после декомпрессии плечевой артерии.

Результаты исследования. У пожилых пациентов с ПОУГ выявили более быстрый темп старения по сравнению с добровольцами группы контроля, темп старения организма которых можно расценить, как физиологический. У пожилых пациентов, страдающих глаукомой, эндотелиальная дисфункция более выражена и встречается чаще, чем у физиологически стареющих людей такого же возраста без глаукомы. Соотношение вазотонических биоэффекторов с преобладанием вазоконстрикции у пожилых пациентов с глаукомой более значительно отличается от относительной нормы по сравнению с физиологически стареющими людьми.

Выводы. Представленные результаты исследования позволили установить, что продукция эндотелием вазоактивных веществ зависит от степени выраженности эндотелиальной дисфункции и темпов физиологического старения.

Ключевые слова: биологический возраст, эндотелиальная дисфункция, первичная открытоугольная глаукома, эндотелий зависимая вазодилатация, вазотонические биоэффекторы.

Введение

Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов глаукомы, определение высоко значимых предикторов и индукторов глаукомного поражения, выяснения роли значительного числа новых факторов, участвующих в прогрессии заболевания, остаются невыясненными взаимосвязи выявленных нарушений между собой и стадией глаукомного процесса [4–6]. Особенно это касается людей старших возрастных групп, когда глаукомный процесс развивается на фоне морфологических, структурных и функциональных инволюционных изменений. Согласно современным представлениям, в прогрессировании глаукомной оптической

нейропатии (ГОН) играет важную роль изменения в сосудистом кровотоке, а именно дисфункция эндотелия, в результате чего нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [1, 27, 29, 30, 41, 42, 54]. Дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторных и вазодилаторных медиаторов приводит к патологической констрикции, расстройству микроциркуляции и повышению проницаемости сосудистой стенки [22, 31–34, 51–53]. В работе Марковой Е. В. с соавторами изучалась роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии и прогрессировании псевдоэкзофиативной глаукомы и выявлена линейная ассоциация между уровнями маркеров

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

эндотелиальной дисфункции и тонографическими параметрами [38]. Особый интерес представляет изменение содержания эндотелина-1 в водянистой влаге, взаимодействие его с оксидом азота, его роль в возникновении ишемии и влияние на гибель ганглиозных клеток сетчатки. G.A. Cioffi вводил приматам в ретробульбарное пространство глаза эндотелин-1 на протяжении от 6 до 12 месяцев, пытаясь таким образом смоделировать модель ишемического повреждения зрительного нерва. При этом возникала вазоконстрикция и уменьшение кровотока в переднем отделе зрительного нерва. В результате наблюдалось уменьшение плотности аксонов без изменения уровня ВГД [2]. Представляют несомненный интерес исследования Курышевой Н. И., Иртеговой Е. Ю. дисфункции сосудистого эндотелия и регионального глазного кровотока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [21, 23, 35, 48].

Глаукома это заболевание, ассоциированное с возрастом. Как известно у пожилых пациентов сосудистая система претерпевает глубокие структурные и функциональные изменения, которые затрагивают эндотелиальную выстилку сосудов [7, 10, 18, 19, 25, 36, 37]. С возрастом снижается пролиферативная активность эндотелия и его компенсаторная перестройка, затрудняется регенерация одноименных клеток, утолщается базальная мембрана, изменяются ее физико-химические свойства [3, 12, 26, 39, 40, 43]. ЭД является одним из пусковых патогенетических механизмов атерогенеза [8, 9, 13, 20, 44, 45, 50]. Обсуждается гипотеза о причинно-следственной связи преждевременного старения с функциональными и структурными повреждениями эндотелия сосудистой стенки [15, 16, 49]. Таким образом, изучение реактивности сосудистого эндотелия у пожилых пациентов, страдающих глаукомой, может приблизить к пониманию роли дисфункции эндотелия и старения в развитии и прогрессировании этого мультифакторного заболевания.

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение вазомоторной функции эндотелия у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции.

Для достижения указанной цели исследования потребовалось решение следующих задач:

- установить особенности вазодилатирующей функции эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и физиологически стареющих людей того же возраста;

- исследовать соотношение эндотелиальных медиаторов и эндотелий зависимой вазодилатации у пожилых пациентов с глаукомой и физиологически стареющих людей того же возраста при разной степени выраженности вазотонической эндотелиальной дисфункции;

- на основе принципа обратной связи вычислить значения соотношения функциональных вазотонических биоэффекторов при эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пожилых пациентов с ПОУГ и добровольцев того же возраста без глаукомы, стареющих физиологически;

- оценить зависимость потокзависимой вазодилатации у пациентов с ПОУГ от изменений вазотонического биоэффекторного соотношения и длительности заболевания.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 64 пациента (122 глаза) с ПОУГ начальной (n=34) и развитой (n=30) стадий, средний возраст которых составил $65,3 \pm 1,4$ года (основная группа) и 56 добровольцев (102 глаза) того же возраста без глаукомы (группа контроля). ВГД пациентов основной группы было нормализовано гипотониками. Для исключения гендерных различий в выявлении функциональных закономерностей у больных и добровольцев все участники исследования были мужчинами. Пациенты, имеющие коморбидную патологию, в патогенезе которой была доказана ЭД (сахарный диабет, АГ, ИБС, легочная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, хроническая сосудистая мозговая недостаточность, ожирение, гиперлипидемия) [14, 17, 24, 46] были исключены из исследования. Помимо стандартного офтальмологического обследования определяли биологический возраст (БВ) исследуемых, отражающий индивидуальную вариабельность темпа возрастных изменений, по формуле:

БВ для мужчин:

$$26,985 + 0,215 \times \text{САД} - 0,149 \times \text{ЗДВ} - 0,151 \times \text{СБ} + 0,723 \times \text{СОЗ},$$

где САД — систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ЗДВ — длительность задержки на вдохе (с), СБ — субъективная оценка здоровья в баллах, определяемая по анкете, состоящей из 29 вопросов, касающихся испытываемых неприятных ощущений и доступных видов повседневной активности. Расчетный показатель БВ сравнивали с должным (ДБВ), производным от календарного возраста (КВ), являющимся популяционным стандартом темпа старения для мужчин:

$$\text{ДБВ} = 0,694 \times \text{КВ} + 18,56$$

При превышении биологическим возрастом величины его должного показателя ($\text{БВ} > \text{ДБВ}$ на 5 лет и более) принималось решение об ускоренном старении, в случае отставания БВ от ДБВ на 5 лет и более диагностировали замедление развития инволютивных изменений, при разнице БВ-ДБВ в диапазоне ± 5 лет — темп старения признавали физиологическим.

Для определения соотношения функциональных вазотонических биоэффекторов при ЭД исследовали уровень стабильного метаболита оксида азота — нитрита (NO^{2-}) и эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме крови. Концентрацию NO^{2-} определяли в безбелковых образцах плазмы с помощью реактива Грисса. Раствор готовили, смешивая одинаковые объемы 0,1 % водного раствора нафтилэтилендиамингидрохлорида с 1 % раствором сульфаниламина в 5 % ортофосфорной кислоте непосредственно перед исследованием. Определяли NO^{2-} , добавляя реактив Грисса в соотношении 1:1. Измеряли величину экстинкции на спектрофотометре (СФ-4-А, Россия) при длине волны 543 нм. Содержание NO^{2-} рассчитывали по калибровочной кривой, построенной для стандарт-

ных растворов NaNO_2 . Концентрацию ET-1 в плазме крови определяли по стандартной методике с помощью тест-набора «Peninsula Laboratories, Inc.». Этапы исследования включали хроматографию белков плазмы крови и последующее иммуноферментное определение содержания ET-1, связывающегося со специфическими моноклональными антителами. Измерения проводили с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200.

Для изучения степени ЭД выполнялась проба с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате En Visor фирмы «Филипс». Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии [11, 28, 47]. Плечевую артерию подвергали временному сжатию, после чего оценивали реакцию сосуда на устранение окклюзии. В В-режиме лоцировали правую плечевую артерию на уровне дистального сегмента плеча, после чего в пневматической манжете тонометра, расположенной проксимальнее места локализации, нагнетали давление, на 50 мм рт.ст. превышающее систолическое АД. Через 5 мин окклюзию прекращали, осуществляли повторную локацию плечевой артерии с 30-й по 90-ю секунду от момента декомпрессии манжеты. Измеряли диаметр плечевой артерии в ручном режиме по границам медиа-интима ближней стенки и просвет-интима дальней стенки сосуда. При этом оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии на 30, 60 и 90 секундах от момента декомпрессии манжеты. Расчет потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) проводился по формуле:

$$\text{ПЗВД}(\%) = (\text{ДРГ} - \text{ИД}) / \text{ИД} \cdot 100,$$

где ДРГ — максимальная величина диаметра на фоне реактивной гиперемии. В норме после декомпрессии должно происходить расширение артерии на 0,2–0,5 мм и увеличение в ней скорости кровотока

за счет накопления за время окклюзии тканевых метаболитов (главным образом аденозина — мощного вазодилатора тканевого происхождения), а также непосредственное тоногенное влияние самого тока крови или, точнее, напряжение сдвига ПЗВД. В условиях эндотелиальной дисфункции, как правило, наблюдается «извращенный» ответ. При этом, чем более выражена эндотелиальная дисфункция исследуемой артерии, тем меньшей будет ее дилатация (вплоть до парадоксальной реакции). Нормальной признавали степень дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более, чем на 10 % от исходного диаметра. Меньшее значение или выявление вазоконстрикции расценивали как патологическую реакцию. Степень выраженности ЭД оценивали по результатам пробы с реактивной гиперемией.

Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для оценки статистической значимости различий между группами использованы t-критерий Стьюдента и критерий Фишера. Для всех проведенных анализов различия считаются достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки силы связей между различными показателями проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Пирсона (r). При его значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, более 0,6 — сильными.

Результаты исследования и их обсуждение

Об интегральном функциональном статусе организма у пожилых участников исследования судили по показателям календарного, биологического, должного биологического возраста в группах сравнения (таблица 1).

Сравнительный анализ показателей календарного, биологического, должного биологического возраста в группах сравнения

Таблица 1

показатели	Пациенты с ПОУГ основной группы n=64	Добровольцы контрольной группы n=56
КВ, лет	65,6 \pm 1,4	65,1 \pm 0,9
БВ, лет	67,2 \pm 0,7	64,4 \pm 1,1 P1-2<0,05
ДБВ, лет	64,09 \pm 1,3	63,7 \pm 1,4
БВ-ДБВ, лет	3,1 \pm 0,2	0,7 \pm 0,05 P1-2<0,001

Степень выраженности ЭД в зависимости от дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %

Таблица 2

Степень тяжести ЭД	Степень дилатации плечевой артерии
0-нет ЭД	более 10 %
1-легкая степень	9,0–7,5 %
2-умеренно выраженная степень	7,5–3,0 %
3-выраженная степень	3,0 %–2,0 %
4-парадоксальная реакция	менее 2,0 % (констрикция)

Таблица 3

Степень ЭД	Пациенты с ПОУГ n=64 (100 %)					Добровольцы контрольной группы n=56 (100 %)				
	0ст. n=12 (19 %)	1ст. n=20 (30 %)	2ст. n=10 (16 %)	3ст. n=12 (19 %)	4ст. n=10 (16 %)	0 ст. n=24 (43 %)	1ст. n=11 (20 %)	2ст. n=10 (17 %)	3ст. n=11 (20 %)	4ст. n=0
ПЗВД, %	19,1±4,8	8,7±3,2 P1- 2<0,05	6,4±2,9 P1- 3<0,05	3,7±1,3 P1- 4<0,001	1,2±0,9 P1- 5<0,001	24,3±5,1 P1- 6<0,05	9,3±4,4 P6- 7<0,05	6,0±2,7 P6- 8<0,05	4,5±2,1 P6- 9<0,001	—

Таким образом, в группе пациентов с ПОУГ выявили более быстрый темп старения по сравнению с добровольцами группы контроля, темп старения организма которых можно расценить, как физиологический.

Степень выраженности ЭД оценивали в зависимости от уровня дилатации плечевой артерии (таблица 2).

При проведении пробы с реактивной гиперемией и исследования ПЗВД у 41 (64 %) пациента с ПОУГ и у 11 (20 %) добровольцев группы контроля, включенных в исследование, наблюдали недостаточную реакцию эндотелия. ПЗВД находилась в пределах диапазона от 1,2 % до 24,3 %. По сравнению с клинически здоровыми добровольцами контрольной группы у пациентов с глаукомой ЭД имела большую выраженность и выявлялась значительно чаще. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Как свидетельствуют полученные результаты, эндотелиальная дисфункция была более выражена у пожилых пациентов с ПОУГ, хотя ЭД легкой и умеренной степени встречались при старении клинически здоровых людей, но эти изменения были более плавными и физиологическими. У 10 пациентов основной группы (16 %) отмечена парадоксальная реакция эндотелия — вазоконстрикция в ходе проведения пробы.

Ретроспективный анализ амбулаторных карт данных пациентов показал, что, несмотря на компенсированное ВГД, глаукома у этих пациентов продолжает прогрессировать. Возможно, снижение ПЗВД может выступать, как предиктор неблагоприятного течения глаукомы, а в совокупности с опережающим темпом старения по сравнению с физиологическим темпом, прогноз сохранения зрительных функций в данном случае может быть неутешительным.

Проведение корреляционного анализа выявило сильную отрицательную корреляционную зависимость ПЗВД от длительности ПОУГ и исходного диаметра плечевой артерии ($r=0,5$, $p<0,05$ и $r=0,6$, $p<0,05$ соответственно).

На рисунках 1–2 представлены сканограммы пациентов с глаукомой с нормальной реакцией сосудистого эндотелия (рисунок 1) и парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия (рисунок 2) в пробе с реактивной гиперемией.

О степени выраженности ЭД можно судить по уровню вазотонических биоэффакторов: NO^{2-} и ЭТ-1. Необходимо не только исследовать активность каждого из этих модуляторов сосудистого ответа, но и проанализировать их изменения в зависимости от степени выраженности ЭД. Результаты анализа полученных данных представлены в таблице 4.

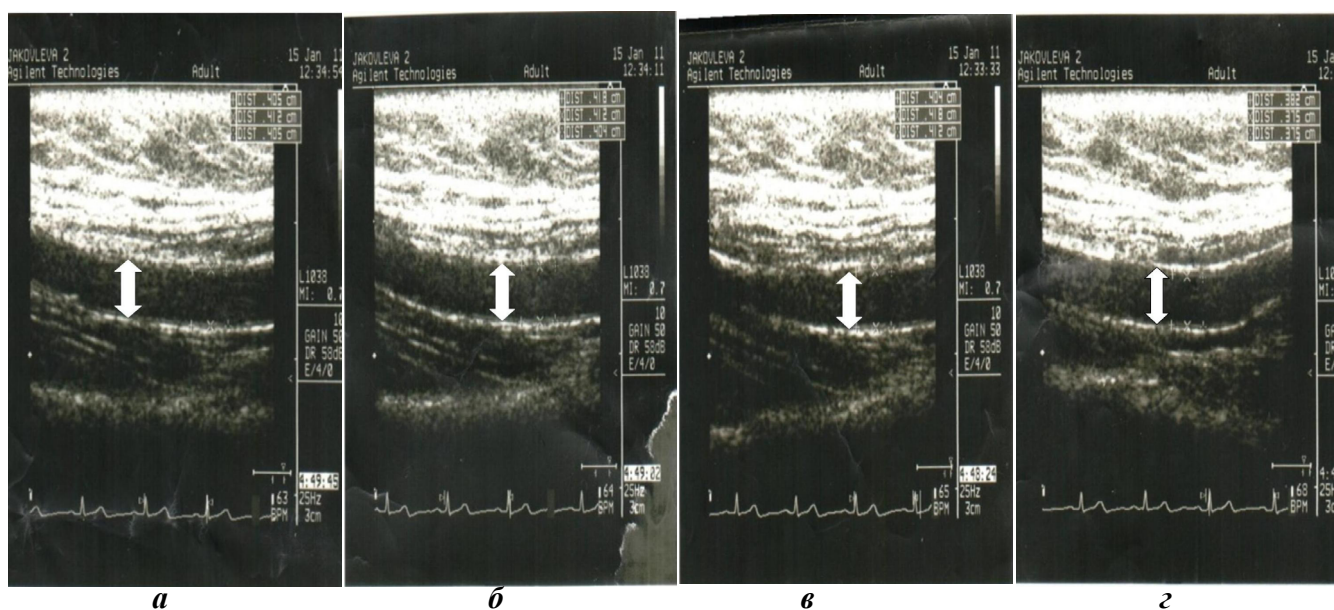


Рис. 1. Сканограммы пациентки А. с нормальной реакцией сосудистого эндотелия (дилатационный тип), 65 лет, с ДЗ: ПОУГ а г II стадии обоих глаз, стабилизированное течение. ЭД легкой степени, ПЗВД 9,2 %, а — исходный диаметр плечевой артерии; б — через 30 с после устранения окклюзии; в — через 60 с; г — через 90 с

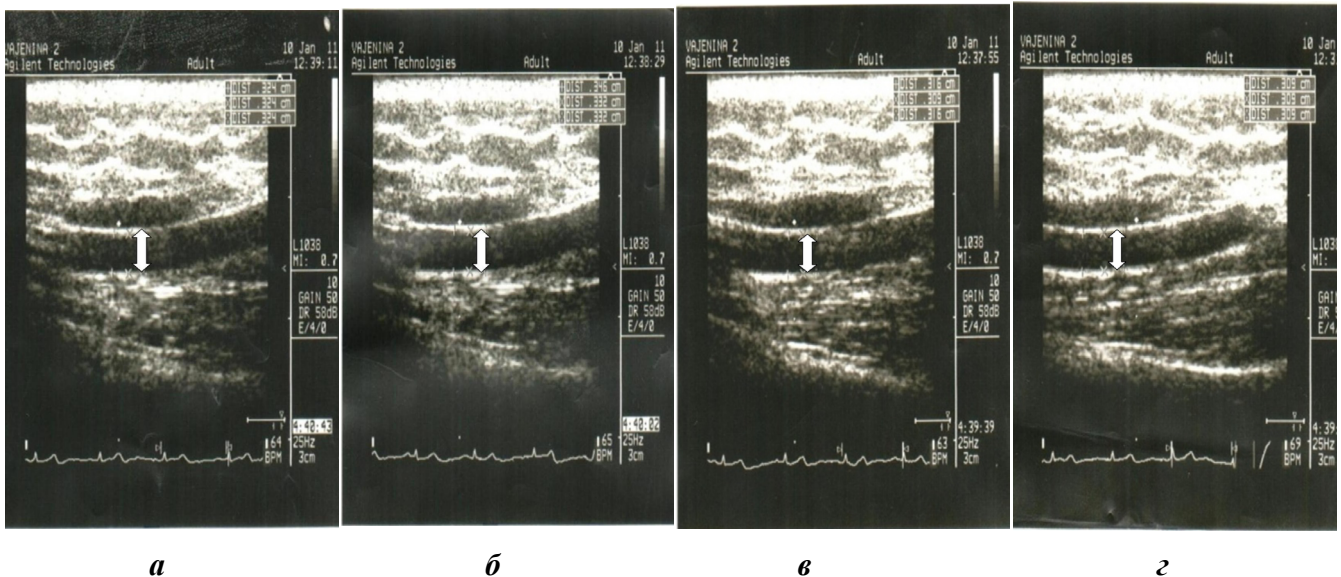


Рис. 2. Сканограммы пациента К., с парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия (констрикторный тип), 66 лет, с ДЗ: ПОУГ а г II стадии обоих глаз, прогрессирующее течение, ЭД выраженной степени, ПЗВД 2,4 %, а — исходный диаметр плечевой артерии; б — через 30 с после устранения окклюзии; в — через 60 с; г — через 90 с

Зависимость биоэффеторной вазотонической активности сосудистого эндотелия от выраженности ЭД в группах сравнения

Таблица 4

	Степень ЭД	Пациенты с ПОУГ основной группы n=64			n	Добровольцы контрольной группы n=56		
		NO ²⁻ мкмоль/л	ЭТ-1 фмоль/л	БВК у. е.		NO ²⁻ мкмоль/л	ЭТ-1 фмоль/л	БВК у. е.
I	0 ст. n=12	4,5±1,2	0,23±0,02	0,05±0,01	0 ст. n=24	4,8±1,3	0,16±0,04	0,03±0,02 норма
II	1 ст. n=20	5,5±2,3	0,38±0,07	0,06±0,07	1 ст. n=11	4,7±1,3	0,18±0,03 P2-5<0,05	0,038±0,02
III	2 ст. n=10	4,2±1,7	0,32±0,04	0,08±0,02	2 ст. n=10	4,6±1,2	0,20±0,03 PII-III<0,05	0,04±0,02 P3-6<0,05
IV	3 ст. n=12	3,8±1,1	0,22±0,01	0,06±0,03	3 ст. n=11	—	—	—
V	4 ст. n=10	6,0±2,2	0,67±0,02	0,11±0,04	4 ст. n=0	—	—	—
p		PIV-V<0,05	PI-V<0,05 PIV-V<0,05	PI-V<0,01 PII-V<0,01				

В результате исследования установлено повышение уровня нитрита (NO²⁻) у пациентов основной группы с ЭД легкой степени до 5,5±1,3 мкмоль/л, что может быть расценено как компенсаторная реакция при начальных нарушениях вазодилатирующей способности сосуда. При прогрессировании ЭД (2–3 степень) эти компенсаторно-приспособительные механизмы истощаются, что свидетельствует о нарушении синтезпродуктирующей функции эндотелиоцитов.

При крайней степени выраженности ЭД наблюдали достоверное увеличение уровня нитрита (NO²⁻), что, скорее всего, означает не активацию синтеза оксида азота при стимуляции эндотелиальных клеток, а необратимое структурное повреждение эндотелиоцитов.

Наряду с изменением активности оксида азота отмечали повышение ЭТ-1 у пациентов с ПОУГ с

выраженной ЭД, что свидетельствует о повышении вазоконстрикторной активности эндотелия сосудов по мере прогрессирования заболевания.

Полученные данные позволяют предположить, что у пожилых пациентов с ПОУГ в результате усиленной констрикции, вызванной дисбалансом уровня медиаторов тонуса сосудов и изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к этим медиаторам может возникнуть и усугубиться ишемическое повреждение различных структур организма. Возможно, этот факт объясняет ускорение темпов старения пациентов основной группы по сравнению с добровольцами того же возраста без глаукомы.

В группе контроля мы наблюдали более плавные изменения уровня вазотонических биоэффеторов по мере развития инволюционной ЭД, что укладывается в представлении о физиологическом старении. В

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

группах сравнения выявлена обратная корреляционная зависимость оксида азота и ЭТ-1 друг от друга. В основной группе $r=-0,7$, $p<0,01$; в контрольной группе $r=-0,4000000$, $p<0,05$.

Для расчета интегрального вазотонического ответа сосудистого эндотелия необходим интегральный коэффициент, который бы объединял оба вазотонических биоэффектора. В работе Мауер С.С., 2014 был предложен расчет коэффициента биоэффекторной вазотонической активности (БВК) как отношение уровня ЭТ-1 к уровню NO_2^- для пациентов с АГ [25]. За показатель относительной нормы принималось значение БВК у людей с нормальным АД. В нашем исследовании за показатель относительной нормы был принят БВК пожилых клинически здоровых добровольцев без ЭД и глаукомы, который составил $0,03\pm 0,002$ у.е. В результате исследования оказалось, что соотношение вазотонических биоэффекторов у пожилых пациентов основной группы более значительно отличается от относительной нормы по сравнению с физиологически стареющими людьми (таблица 4). Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость БВК от выраженности ЭД в группе пациентов с ПОУГ ($r=0,8$, $p<0,01$). При крайне выраженной ЭД, данный показатель превышает норму в 3,6 раза.

Проведенное исследование продемонстрировало различия в реактивности сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с глаукомой и у клинически здоровых добровольцев такого же возраста.

Выводы

1. Представленные результаты исследования позволили установить, что продукция эндотелием

вазоактивных веществ зависит от степени выраженности эндотелиальной дисфункции и темпов физиологического старения.

2. У пожилых пациентов с ПОУГ выявили более быстрый темп старения по сравнению с добровольцами группы контроля, темп старения организма которых можно расценить, как физиологический.

2. У пожилых пациентов, страдающих глаукомой, эндотелиальная дисфункция более выражена и встречается чаще, чем у физиологически стареющих людей такого же возраста без глаукомы.

3. Снижение поток зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией может выступать предиктором неблагоприятного течения глаукомы.

4. Коэффициент биоэффекторной вазотонической активности (БВК), характеризующий соотношение вазотонических биоэффекторов, у пожилых пациентов с ПОУГ более значительно отличается от относительной нормы по сравнению с физиологически стареющими людьми.

5. Усиление вазоконстрикторной активности сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ, вызванной дисбалансом уровня медиаторов тонуса сосудов и изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к этим медиаторам может быть причиной нарастания ишемического повреждения структур глаза и, как следствие — прогрессирования ГОН.

6. Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции приобретает клиническое значение при лечении пациентов с ПОУГ, особенно пациентов старшей возрастной группы.

Литература

1. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медицинский журнал*. 2008; 2: 68-70.
2. Астахов Ю.С., Джалиашивили О.А. // *Офтальмол. Журнал*, 1990, №3, с. 179.
3. Астахов Ю.С., Крылова И.С., Шадричев Ф.Е. // *Клиническая офтальмология*, 2006, №3, с.91
4. Астахов Ю.С., Логинов Г.Н., Акопов Е.Л., Гозиев С.Д. // *Материалы V Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия—2007»*: Сб. науч. ст. / под ред. Акад. РАМН А.П. Нестерова. — М., 2007, с.30.
5. Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности. — Киев-Ирпень: Перун, 2009. С.256
6. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // *Кардиология*. - 1998. - Т.38. - №3. - С. 37.
7. Бувальцев В.И., Камышева Т.В., Спасская М.Б., Небиридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // *Международный журнал*. 2001; 3. - С.202-208.
8. Вишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и воз-
раст // *Врачебная практика*.-2003.-№4. -С.5-10.
9. Волошин П.В., Малахов В.А., Загородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии- Харьков, 2006
10. Геронтология и гериатрия в общей врачебной практике учеб. Пособие для врачей /под ред. проф. Н. К. Горшуновой. Курск. 2009
11. Горшунова Н.К. Гериатрическая гемостазиология: понятие гемостатического гомеостаза, референтных нормативов гемостаза, инволютивной дисфункции тромбоцитов и сосудистой стенки //В сб. науч. тр. по избр. проблемам медицины «Научный поиск, творчество, память.». Курск. - 1999. - С.221-235.
12. Гуревич М.А., Стуров И.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитрата и проблемы цитопroteкции// *Трудный пациент*. - 2006. -№3. - С.23-29.
13. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая Коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева.- СПб.: Издательство СпбГМУ, 2003.- 184с.
14. Затеищиков А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*. 1998. № 20. С. 426-432.
15. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*. - 1998. - №9. - С.68-80.

- 16.Иванова О.В., Балахонова Т. В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийнезависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997. № 7. С. 41-46.
- 17.Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов//Тер. архив. 1997. Т. 69. С. 75-78.
- 18.Иртегова Е.Ю. Роль дисфункции сосудистого эндотелия и регионарного глазного кровотока в развитии глаукомной оптической нейропатии // диссерт. к.м.н., 2015
- 19.Кудряшева О.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. - 2000. - 40. - №8. - С.65-70.
- 20.Курьшова Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.; 2006. 135 с.
- 21.Курьшова Н.И., Иртегова Е.Ю., Ходак Н.А., Ясаманова А.Н. Исследование дисфункции сосудистого эндотелия у больных с прогрессирующей глаукомной оптиконейропатией. Федоровские чтения: Сб. на-учн. тр. М.; 2008: 138—140.
- 22.Курьшова Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы// Журнал Глаукома, №1, 2011, с. 58-63
- 23.Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. -2003.- № 7. С. 23-24.
- 24.Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, Издательство «ТОРСИНГ», 2000. С. 10-20.
- 25.Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии 2014; 5: 67-73
- 26.Маркова Е.В. с соавторами Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии и прогрессировании псевдоэкссфолиативной глаукомы // Научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Курск, 2013, №1. С. 109-113.
- 27.Мауер С.С. Эндотелиальная дисфункция у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией. Диссертация на соискание степени кандидата мед. Наук. 2014; с 94.
- 28.Михейцева И.Н. Патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции при первичной глаукоме. // Журнал «Достижения биологии и медицины», №2 (14), 2009
- 29.Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004. - №4. С. 83 – 89
- 30.Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.; 2003: 16—18.
- 31.Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства// Тер. Архив.-2005.-№1.-С.82-87.
- 32.Реактивность сосудистого эндотелия и ее связь с гемореологическими и биохимическими факторами у больных гипертонической болезнью и стенокардией напряжения // Сердце: журнал для практикующих врачей, 2014,Т.13,№2, с 98-106
- 33.Страхов В.В., Алексеев В.В., Ярцев А.В. К вопросу о патогенезе первичной глаукомы: глаукомная нейроретинопатия: Сб. научн. ст. VIII Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии». 2010: 356—367.
- 34.Томилова И.К., Лебедева А.В., Омельяненко М.Г., Концевая А.В. И др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. -№ 2. - С. 28-32.
- 35.Третьяков СВ., Шпагина Л.А. Структурно-функциональное состояние сердечно - сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. - 2006 - №10 - С. 23-28.
- 36.Bian K., Murad F. Nitric oxide-biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. Frontiers in Biosci. - 2003. - № 8. - P. 264-278. 58.
- 37.Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. Vase. Med. -2003.-Vol. 8, №2. -P. 77-81
- 38.Bonetti P.O., Lerman L.O., Lemon A. Endothelial dysfunction: a marker atherosclerotic risk. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. - 2003. - Vol. 23. - P. 168-175.
- 39.Cioffi GA.//Am. Ophthalmol Soc. 2005 December; 103: 592—613.
- 40.Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18 suppl. III: III-115-111-121.
- 41.Flammer J., Farieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucoma-optic neuropathy? Surv. Ophthalmol. 2007; 52: 2: 62—173.
- 42.Flammer J., Mozaffarieh M. Pocket reference to ocular blood flow and glaucoma-optic neuropathy. Current Medicine Group. 2008: 105.
- 43.Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv. Ophthalmol. 2007; 52 (2): pp.144-154.
- 44.Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. The American J. of Cardiology. - 1999. - Vol. 83, № 5. - P. 1455-1457.
- 45.Johnstone M.T., Creager S.L., Scales K.M. et al. Impaired endothelium-dependent * vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 1993; 88: 2510-2516.
- 46.Kaiser H.J., Flammer J, Burckhardt D. // Ophthalmologica. 1993; 207(1): 6—7.
- 47.Kaiser H.J, Flammer J.// Ophthalmologica. 1991. Vol 203. p.105—108.
- 48.Kuryshova N.I., Hodak N., Tsaregorodtseva. Nitric Oxide in Glaucoma Progress. WGC Boston 2009. Abstract Book: 203.
- 49.Landmesser J.J., Homig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis. Circulation. - 2004. - Vol. 109, suppl. 1. - P. 1129-1133.
- 50.Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (11): pp.1965-1972.
- 51.Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A.B. et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2008; 115: pp.85-93.
- 52.Lip P., Felmeden D., Blann A. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86: 11: 1299-1302
- 53.Van Guilder G.P., Westby CM., Greiner J.J. et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. Hypertension.-2007.-Vol. 50.-P.403-409.
- 54.Yorio T., Krishnamoorthy R., Prasanna G. Journal of Glaucoma.— 2002.— Vol. 11.— P. 259—270.

Reactance of vascular endothelium at elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically growing old people depending on expressiveness of endothelium dysfunction

¹ Regional Ophthalmologic Clinic

625048, Russia, Tyumen, ul. Holodil'naja, d. 118, korpus 1

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia

e-mail: malishevskoff@yandex.ru

Abstract

The aim of this investigation is to study endothelial dysfunction expressiveness in patients with primary open-angle glaucoma (POUG) and physiologically ageing people.

Materials and methods. The main group consisted of 64 men (122 eyes) with POUG at the age of 65.3 ± 1.4 years. The group of control consisted of 56 men (102 eyes) of the same age without glaucoma. The biological age (BA) and a ratio of functional vasotonic bioeffectors in endothelial dysfunction were studied. Level of a stable metabolite of nitrogen oxide – nitrite (NO^2) and endothelin-1 (ET-1) in a blood plasma were defined. Reactive hyperemia test showed pronounced changes in vascular endothelial function in patients with glaucoma. The method is based on ability of an endothelium to secrete NO in the conditions of a reactive hyperemia. Endothelia dependent vasodilatation after decompression of a humeral artery was counted.

Results. Patients with glaucoma grow older early in comparison with clinically healthy volunteers of the same age without glaucoma. It is connected with development of an endothelial dysfunction and vasomotorial answer vascular endothelia. Patients of the main group with the expressed endothelial dysfunction have constrictor reaction of a vessel after elimination of occlusion. It leads to increasing of ischemia and accelerate the progression of glaucoma.

Conclusions. The endothelial reaction depends on endothelial dysfunction expressiveness and rates of physiological ageing.

Keywords: biological age, endothelial dysfunction, primary open-angle glaucoma, endothelia dependent vasodilatation, vasotonic bioeffector.

References

1. Astakhov Y.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Sosudistye faktory riska razvitiya pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2008; 2: 68-70. [In Russian]
2. Astakhov Y.S., Dzhalilashvili O. A. Sovremennye napravleniya v izuchenii gemodinamiki glaza pri glaukome // Oftal'molog. zhurn. 1990. № 3. c. 179–183. [In Russian]
3. Astakhov Y.S., Krylova I.S., SHadrichiev F.E.// Klinicheskaya oftal'mologiya, 2006, №3, s. 91. [In Russian]
4. Astakhov Y.S., Loginov G.N., Akopov E.L., Goziev S.D.// Materialy V Mezhdunarodnoj konferencii «Glaukoma: teorii, tendencii, tekhnologii. HRT Klub Rossiya–2007»: Sb.nauchn. st./ pod red. Akad. RAMN A.P. Nesterova. – M., 2007, s.30. [In Russian]
5. Ahaladze N.G., Ena L.M. Biologicheskij vozrast cheloveka. Ocenka tempa stareniya, zdorov'ya i zhiznesposobnosti. - Kiev-Irpen': Perun, 2009. S.256. [In Russian]
6. Balahonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.YU., Karpov YU.A. Opreделение chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k napryazheniyu sdviga na ehndotelij kak metod ocenki sostoyaniya ehndotelij-zavisimoy vazodilyatacii s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej // Kardiologiya. - 1998. - T.38. - №3. - S. 37. [In Russian]
7. Buval'cev V.I., Kamysheva T.V., Spasskaya M.B., Nebieridze D.V. Disfunkciya ehndoteliya kak novaya koncepciya profilaktiki i lecheniya serdechno-sosudistyh zabolevanij. // Mezhdunarodnyj zhurnal. 2001; 3. - S.202-208. [In Russian]
8. Vishnevskaya V.YU. EHndotelial'naya disfunkciya i vozrast // Vrachebnaya praktika.-2003.-№4. -S.5-10. [In Russian]
9. Voloshin P.V., Malahov V.A., Zagorodnyaya A.N. EHndotelial'naya disfunkciya pri cerebrovaskulyarnoj patologii- Har'kov, 2006. [In Russian]
10. Gerontologiya i geriatriya v obshchej vrachebnoj praktike ucheb. Posobie dlya vrachej /pod red. prof. N. K. Gorshunovoj. Kursk. 2009. [In Russian]
11. Gorshunova N.K. Geriatricheskaya gemostaziologiya: ponyatie gemostaticheskogo gomeostaza, referentnyh normativov gemostaza, involyutivnoj disfunkcii trombocitov i sosudistoj stenki //V sb. nauch. tr. po izbr. problemam mediciny «Nauchnyj poisk, tvorchestvo, pamyat'». Kursk. - 1999. - S.221-235. [In Russian]
12. Gurevich M.A., Sturov I.V. Deficit oksida azota i podderzhanie sosudistogo gomeostaza: rol' mononitrata i problemy citoprotekcii// Trudnyj pacient. - 2006. -№3. - S.23-29. [In Russian]
13. Disfunkciya ehndoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya Korrekciya / Pod red. N.N. Petrishcheva.- SPb.: Izdatel'stvo SpbGMU, 2003.- 184s. [In Russian]
14. Zatejshchikov A.A., Zatejshchikov D.A. EHndotelial'naya regulyaciya sosudistogo tonusa: metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie //Kardiologiya. 1998. № 20. S. 426-432. [In Russian]
15. Zatejshchikova A.A., Zatejshchikov D.A. EHndotelial'naya regulyaciya sosudistogo tonusa: metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie //Kardiologiya. - 1998. - №9. - S.68-80. [In Russian]
16. Ivanova O.V., Balahonova T. V., Soboleva G.N. i dr. Sostoyanie ehndotelijnezavisimoy dilatacii plechevoj arterii u bol'nyh gipertoničeskoj bolezni, ocenivaemoe s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya // Kardiologiya. 1997. № 7. S. 41-46. [In Russian]

17. Ivanova O.V., Soboleva G.N., Karpov YU.A. EHndotelial'naya disfunkciya - vazhnyj etap razvitiya ateroskleroticheskogo porazheniya sosudov//Ter. arhiv. 1997. T. 69. S. 75-78. [In Russian]
18. Irtegora E.YU. Rol' disfunkcii sosudistogo ehndoteliya i regionarnogo glaznogo krovotoka v razvitii glaukomnoj opticheskoy nejropatii //dissert. k.m.n., 2015. [In Russian]
19. Kudryasheva O.V., Zatejshchikov D.A., Sidorenko B.A. EHndotelial'nyj gemostaz: sistema trombomodulina i ee rol' v razvitii ateroskleroza i ego oslozhnenij //Kardiologiya. - 2000. - 40. - №8. - S.65-70. [In Russian]
20. Kuryshcheva N.I. Glaukomnaya opticheskaya nejropatiya. M.; 2006. 135 s. [In Russian]
21. Kuryshcheva N.I., Irtegora E.YU., Hodak N.A., YAsamanova A.N. Issledovanie disfunkcii sosudistogo ehndoteliya u bol'nyh s progressiruyushchej glaukomnoj optikonejropatiej. Fedorovskie chteniya: Cb. na-uchn. tr. M.; 2008: 138—140. [In Russian]
22. Kuryshcheva N.I., Caregorodceva M.A. Rol' disfunkcii ehndoteliya v patogeneze glaukomy//ZHurnal Glaukoma, №1, 2011, s. 58-63. [In Russian]
23. Lupinskaya Z.A. EHndotelij sosudov — osnovnoj reguljator mestnogo krovotoka. Vestnik KRSU. -2003.- № 7. S. 23-24. [In Russian]
24. Malaya L.T., Korzh A.H., Balkovaya L.B. EHndotelial'naya disfunkciya pri patologii serdechno-sosudistoj sistemy. Har'kov, Izdatel'stvo «TORSING», 2000. S. 10-20. [In Russian]
25. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Vozmozhnosti korrekcii ehndotelial'noj disfunkcii i oksidativnogo stressa u pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Vestnik oftal'mologii 2014; 5: 67-73. [In Russian]
26. Markova E.V. s soavtorami Rol' oksida azota i ehndotelina-I v razvitii i progressirovanii psevdohesfoliativnoj glaukomy // Nauchno-prakticheskij vestnik «CHelovek i ego zdorov'e». Kursk, 2013, №1. S. 109-113. [In Russian]
27. Maurer S.S. EHndotelial'naya disfunkciya u bol'nyh pozhilogo vozrasta s arterial'noj gipertoniej. Dissertaciya na soiskanie stepeni kandidata med. Nauk. 2014; s 94. [In Russian]
28. Mihejceva I.N. Patogeneticheskoe znachenie ehndotelial'noj disfunkcii pri pervichnoj glaukome. //ZHurnal «Dostizheniya biologii i mediciny», №2 (14), 2009. [In Russian]
29. Ostroumova O.D., Dubinskaya R.EH. Starenie i disfunkciya ehndoteliya. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2004. - №4. S. 83 – 89. [In Russian]
30. Petrishchev H.H., red. Disfunkciya ehndoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrekciya. SPb.; 2003: 16—18. [In Russian]
31. Pokrovskij V.I., Vinogradov N.A. Oksid azota, ego fiziologicheskie i patofiziologicheskie svojstva// Ter. Arhiv.-2005.-№1.-S.82-87. [In Russian]
32. Reaktivnost' sosudistogo ehndoteliya i ee svyaz' s gemoreologicheskimi i biohimicheskimi faktorami u bol'nyh gipertonicheskoy boleznyu i stenokardiej napryazheniya // Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej, 2014, T.13, №2, s 98-106. [In Russian]
33. Strahov V.V., Alekseev V.V., YArcev A.V. K voprosu o patogeneze pervichnoj glaukomy: glaukomnaya nejroretinopatiya: Sb. nauchn. st. VIII Mezhdunarodnoj konferencii «Glaukoma: teorii, tendencii, tekhnologii». 2010: 356—367. [In Russian]
34. Tomilova I.K., Lebedeva A.V., Omel'yanenko M.G., Koncevaya A.V. I dr. Sostoyanie ehndotelial'noj funkcii i perekisnogo okisleniya lipidov u pacientov s arterial'noj gipertoniej i ee cerebral'nymi oslozhneniyami // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. - 2009. - № 2. - S. 28-32. [In Russian]
35. Tret'yakov S.V., SHpagina L.A. Strukturno-funkcional'noe sostoyanie serdechno - sosudistoj sistemy u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Klinicheskaya gerontologiya. - 2006 - №10 - S. 23-28. [In Russian]
36. Bian K., Murad F. Nitric oxide-biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. Frontiers in Biosci. - 2003. - № 8. - P. 264-278. 58.
37. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. Vase. Med. -2003.-Vol. 8, №2. -P. 77-81
38. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lemon A. Endothelial dysfunction: a marker atherosclerotic risk. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. - 2003. - Vol. 23. - P. 168-175.
39. Cioffi G.A.//Am. Ophthalmol Soc. 2005 December; 103: 592-613.
40. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18 suppl. III: III-115-111-121.
41. Flammer J., Farieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucoma-matous optic neuropathy? Surv. Ophthalmol. 2007; 52: 2: 62—173.
42. Flammer J., Mozaffarieh M. Pocket reference to ocular blood flow and glaucoma-matous optic neuropathy. Current Medicine Group. 2008: 105.
43. Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv. Ophthalmol. 2007; 52 (2): pp.144-154.
44. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. The American J. of Cardiology. - 1999. - Vol. 83, № 5. - P. 1455-1457.
45. Johnstone M.T., Creager S.L., Scales K.M. et al. Impaired endothelium-dependent * vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 1993; 88: 2510-2516.
46. Kaiser H.J., Flammer J., Burckhardt D. // Ophthalmologica. 1993; 207(1): 6-7.
47. Kaiser HJ, Flammer J.// Ophthalmologica. 1991. Vol 203. p.105-108.
48. Kuryshcheva N.I., Hodak N., Tsaregorodtseva. Nitric Oxide in Glaucoma Progress. WGC Boston 2009. Abstract Book: 203.
49. Landmesser J.J., Homig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis. Circulation. - 2004. - Vol. 109, suppl. 1. - P. 1129-1133.
50. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (11): pp.1965-1972.
51. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A.B. et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2008; 115: pp.85-93.
52. Lip P., Felmeden D., Blann A. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86: 11: 1299-1302
53. Van Guelder G.P., Westby CM., Greiner J.J. et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. Hypertension.-2007.-Vol. 50.-P.403-409.
54. Yorio T., Krishnamoorthy R., Prasanna G. Journal of Glaucoma.- 2002.- Vol. 11.- P. 259-270.