

АСТАХОВ Ю. С., ТУЛЬЦЕВА С. Н., ТИТАРЕНКО А. И.

Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова

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

e-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

Реферат

Эндотелий, за счет выработки вазоактивных веществ, играет одну из ключевых ролей в поддержании тонуса сосудов. Снижение кровотока в ретинальных, хороидальных сосудах и сосудах головки зрительного нерва в первую очередь происходит за счет дисбаланса между эндотелий-продуцируемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, основными из которых является ET-1 и NO. NO необходим для поддержания базального уровня кровообращения в хороидеи, зрительном нерве и сетчатке. Дефицит последнего в сочетании с гиперпродукцией ET-1 связывают с развитием и прогрессированием диабетической ретинопатии, глаукоматозной атрофии зрительного нерва, окклюзий сосудов сетчатки и ряде других заболеваний органа зрения. В представленном обзоре обсуждается значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения, а также целесообразность включения в комплекс лечебных мероприятий препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, глаукома, окклюзия вен сетчатки, окклюзия ветви центральной артерии сетчатки, диабетическая ретинопатия, эндотелин-1, оксид азота.

Введение

Под эндотелиальной дисфункцией понимается неадекватное (увеличенное или уменьшенное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ, обеспечивающих оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Эндотелий, являясь самой большой «эндокринной железой» человека, контролирует всю систему кровообращения, участвуя в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистой стенке, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов. Интактным эндотелием перечисленные функции выполняются за счет обеспечения баланса между вырабатываемыми им вазоконстрикторами — эндотелин-1 (ET-1), ангиотензин-II, тромбоксан и вазодилататорами – оксид азота (NO), простаглицлинов и эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор. В развитии эндотелиальной дисфункции основная роль отводится недостаточной продукции NO и избыточной выработке ET-1 [4].

Термин эндотелиальная дисфункция, принадлежащий Furchgott и Zawadzki, был предложен в 80-ые года XX века при обнаружении ими роли оксида азота при формировании недостаточной эндотелий-зависимой вазодилатации аорты в эксперименте на крысах при гиперхолестеринемии и гипертонии. В настоящее время эндотелиальная дисфункция ассоциируется не только с гипертонической болезнью, атеросклерозом, но и в том числе с сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, микроальбуминурией, тромбозами, внутрисосудистой

коагуляцией, преэклампсией, сахарным диабетом I и II типов, ревматоидным артритом, васкулитами, вазоспазмом, мигренью [31]. В офтальмологии значимость развития и выраженность эндотелиальной дисфункции обсуждаются при глаукоме, окклюзии сосудов сетчатки, пигментном ретините, диабетической ретинопатии и ряде других заболеваний органа зрения.

Развитие эндотелиальной дисфункции при всех перечисленных патологических состояниях связывается с окислительным стрессом, характеризующимся избыточным образованием супероксид-аниона, ET-1 и недостаточной продукцией NO [40]. Уменьшение выработки NO может быть результатом дефицита синтазы оксида азота (NOS), увеличения концентрации эндогенного ингибитора NOS (диметиларгинина), апоптоза NOS — содержащих клеток или за счет ускоренного метаболизма NO с образованием супероксид-аниона [102]. Вазоконстрикция, оксидативный стресс за счет увеличения супероксид-аниона, активация провоспалительных цитокинов (вследствие окислительного стресса и возникновения так называемых сил бокового сдвига при вазоконстрикции), агрегация тромбоцитов, ишемия — таков каскад событий, возникающих при дефиците NO [80]. По мнению ряда офтальмологов последнему должна быть отведена исключительная роль в регуляции сосудистого тонуса за счет поддержания базального уровня кровообращения в хороидеи, зрительном нерве и сетчатке.

ОБЗОР

ET-1 в отличие от продуцируемого nNOS и eNOS, NO обладает противоположным эффектом на регионарную гемодинамику. Его экзогенное введение сопровождается дозо-зависимым снижением кровотока в хороидеи, сетчатке и головке зрительного нерва, что может быть предотвращено блокадой эндотелиновых рецепторов типа A [81, 82, 92].

Известно, что NO образуется из L-аргинина с помощью синтазы оксида азота (NOS – nitric oxide synthase). В последней выделяют 3 изоформы: nNOS (нейрональная, NOS-1), eNOS (эндотелиальная, NOS-3) и iNOS (индуцированная, NOS-2). nNOS, вырабатываемая ганглиозными, амакринными, горизонтальными клетками сетчатки, фоторецепторами и клетками Мюллера, и eNOS, продуцируемая преимущественно эндотелиальными клетками ретинальных сосудов и перицитами ретинальных капилляров, являются базисными формами («constitutive form») и катализируют непрерывную выработку небольшого (физиологического) количества NO, обеспечивая необходимый глазной кровоток. В противоположность описанным изоформам iNOS является индуцированной и в физиологических условиях к клеткам не определяется. Последняя под действием цитокинов, повышенного внутриглазного давления вырабатывает избыточное количество NO с образованием токсичного пероксинитрата, вызывая повреждение и гибель аксонов ганглиозных клеток.

Значению эндотелиальной дисфункции при патологии органа зрения посвящен ряд экспериментальных и клинических исследований. В настоящем обзоре суммируются основные их результаты относительно роли и перспективах коррекции эндотелиальной дисфункции при глаукоме, диабетической ретинопатии, окклюзии ветви центральной артерии сетчатки и окклюзии вен сетчатки.

Эндотелиальная дисфункция и глаукома

Глаукома — многофакторное заболевание, основным проявлением которой является развитие нейрооптикопатии. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) считается доказанным фактором риска развития глаукомной нейрооптикопатии (ГОН), однако до настоящего времени нет данных, объясняющих механизм повреждающего действия высокого внутриглазного давления [100]. Многими клиническими исследованиями было показано, что снижение ВГД позволяет предупредить развитие и прогрессирование ГОН. Однако в отдельных случаях несмотря на нормализацию показателей ВГД наблюдается прогрессирование ГОН [23]. Иногда наоборот - у пациентов с высоким ВГД нейрооптикопатия не развивается. Алогичность таких соотношений позволяет предполагать наличие других факторов в патогенезе глаукомы. В патогенезе ГОН не исключается значение ишемии, сосудистой дисрегуляции, воспаления и ET-1 в качестве ключевого звена в регуляции глазного кровотока, перфузии и возможно в патогенезе глаукомы в целом.

Su et al. выявили значительное повышение ET-1 в плазме крови у пациентов с глаукомой псевдонормального давления (ГНД) [91]. Полученные ими данные сопоставимы с результатами Sugiyama et al., Chen et al., которые также отмечают увеличение концентрации ET-1 в плазме крови при ГНД и первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [21, 92]. Kaiser et al. подчеркивает, что важны не только высокие значения ET-1, но и отсутствие повышения ET-1 в условиях ортостатической пробы, являющейся отражением наличия у пациентов системной сосудистой дисрегуляции [54]. Nicola et al. показали значительное увеличение ET-1 у пациентов с ГНД в условиях холодовой пробы [74].

В качестве доказательств значения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПОУГ рассматриваются снижение уровня NO во влаге передней камеры глаза [28] и редукция NADPH – диафоразы (Nictinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) (непрямой маркер продукции NO) в трабекулярной сети, шлеммовом канале, цилиарном теле, указывающая на снижение уровня eNOS (эндотелиальной синтазы оксида азота) следовательно, и NO [72].

Снижение продукции NO, характерное для эндотелиальной дисфункции, определяет формирование дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, с итоговим уменьшением регионарного кровотока. Результатом ингибирования продукции NO является спазм задних коротких цилиарных артерии, обеспечивающих кровоснабжение диска зрительного нерва, с развитием ишемии и прогрессирования ГОН [42].

Уменьшением концентрации NO у пациентов с ГНД может объясняться их предрасположенность к вазоспастическим состояниям и более быстрому прогрессированию глаукомы у пациентов [24, 38, 76].

Уменьшение циклического гуанозинмонофосфата во влаге передней камеры и в плазме у пациентов с ГНД, отражающее низкую активность NO, выявлено Laude et al. Ими отмечено, что эти изменения соответствуют низкой систолической и диастолической скорости кровотока в глазной артерии [62].

В качестве другого проявления несостоятельности NO-системы, указывающего на эндотелиальную дисфункцию при ГНД, обсуждается сниженная индуцированная ацетилхолином вызванная NO-зависимая вазодилатация сосудов предплечья, что соответствует редукции «flow-mediated» вазодилатации* [50, 90]. Эти данные рассматриваются как свидетельство наличия системной, а не локальной, эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГНД.

На основании результатов генетического обследования больных с семейным анамнезом ПОУГ Tunny et al. выявили в 20% случаев полиморфизм в гене eNOS, предполагая, что данная мутация ответственна за экспрессию eNOS и, следовательно, синтез NO, что является определяющим при глаукоме [96]. При этом учитывается, что NO обладает нейропротекторными

* — Оценка «flow-mediated» вазодилатации основывается на определении диаметра плечевой артерии с помощью УЗИ в трех условиях: базальном (после 10-минутного пребывания в горизонтальном положении); реактивной гиперемии (индуцируемая инфляцией воздуха в манжете, находящейся на предплечье, до 250 мм рт.ст. с последующим стравливанием воздуха); через 4 минуты после сублингвального приема нитроглицерина.

свойствами за счет вазодилатации, увеличения регионарного кровотока и релаксации гладкомышечных клеток [73]. У пациентов с описанной мутацией Delaney et al. определили предрасположенность к развитию верхних парацентральных скотом [26]. Установлено, что недостаточность NO сопровождается значительным снижением перфузионного давления, ишемией и гибелью слоя нервных волокон сетчатки [35].

Таким образом NO, вырабатываемый eNOS и pNOS, оказывает положительное влияние на регионарный кровоток, тогда как NO, продуцируемый iNOS, обладает цитотоксическим, нейродегенеративным, апоптотическим эффектами и вызывает нарушение кровообращения. Neuteld et al., Lie et al. связывают изменения в головке зрительного нерва (ЗН) с выявляемой повышенной концентрацией iNOS в астроцитах решетчатой мембраны. Нейрооптикопатию авторы объясняют нейродеструктивным действием высоких концентраций NO на аксоны ганглиозных клеток сетчатки [66, 73]. Chang et al. определен более высокий уровень NO во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой, который варьировал в зависимости от стадии глаукомы [19]. По данным Chiou et al. при остром приступе закрытоугольной глаукомы выявляются высокие значения NO во влаге передней камеры, что может отражать выраженность повреждения ганглиозных клеток сетчатки [22].

Вах считает, что механический стресс, вызванный высокими значениями ВГД, ишемией, чрезмерной экспрессией iNOS и избыточной продукцией NO, является сигналом иммунной системе для активации апоптоза ганглиозных клеток сетчатки [75, 99]. Активация NMDA – рецепторов глутаматом стимулирует через iNOS продукцию NO и митохондриями супероксид-аниона [98]. При связывании последнего

с NO образуется высокотоксический пероксинитрат, который является триггером запрограммированной смерти ганглиозных клеток [12].

Экспрессия iNOS с последующей избыточной продукцией NO и нейротоксическим действием последнего на аксоны ганглиозных клеток стимулируется TNF- α , концентрация которого при глаукоме повышена [104]. TNF- α помимо опосредованного влияния на прогрессирование ГОН, оказывает прямое нейродегенеративное действие на аксоны ганглиозных клеток сетчатки.

В противоположность описанным выше данным Pang et al. не выявили значимых различий в экспрессии iNOS в головке ЗН и в самом ЗН у пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем, селективное ингибирование iNOS в их эксперименте у крыс не предупреждало развитие нейрооптикопатии. На основании этих данных, авторы исключают связь ГОН с изменением экспрессии iNOS в сетчатке, ЗН и ДЗН [78].

В ряде экспериментальных и клинических исследований выявлено значительное повышение ET-1 в плазме крови и во влаге передней камеры глаза у пациентов с ГНД и при прогрессировании ПОУГ [17, 21, 54, 64, 74, 92]. Являясь самым мощным эндогенным вазоконстриктором, ET-1 реализует свои гемодинамические эффекты путем связывания с 3 подтипами эндотелиновых рецепторов (ET). ET_A – рецепторы, расположенные на гладкомышечных клетках, и ET_{B2} – рецепторы, обеспечивают вазоконстрикцию, а ET_{B1}, расположенные на эндотелиальных клетках, отвечают за вазодилатацию за счет выработки NO [83] (рис. 1).

В нескольких исследованиях изучалось влияние активации ET_A и ET_B на регионарный кровоток. Показано, что в малых количествах ET-1 увеличивает

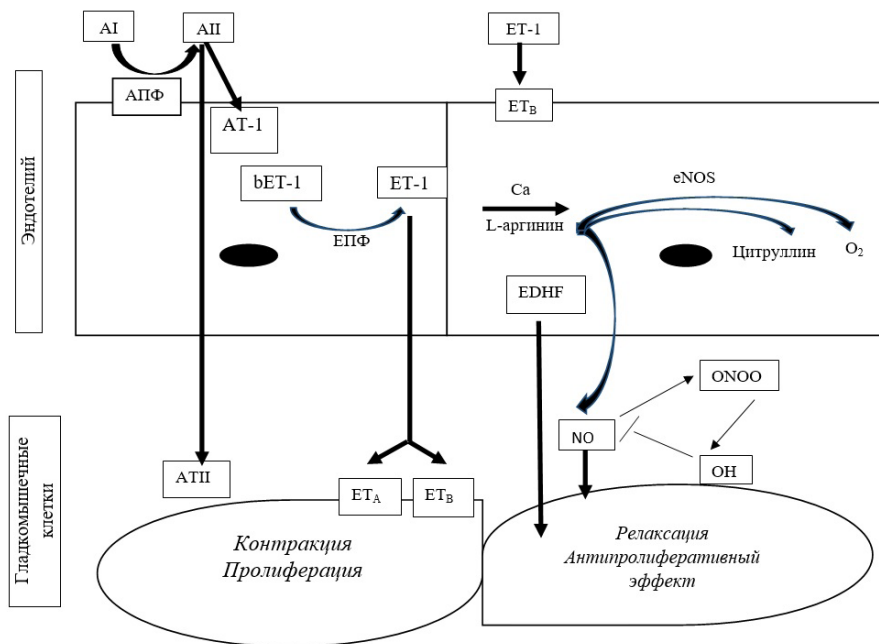


Рис. 1. Схематическая диаграмма эффектов эндотелина-1 и оксида азота на гладкомышечные клетки: EDHF — Endothelium-deliver hyperpolarizing factor; eNOS — эндотелиальная синтаза азота; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ЕПФ — эндотелин-превращающий фермент; АI — ангиотензин I; АII — ангиотензин II; ET-1 — эндотелин-1. [Josef Flammer, с изменениями, 2013]

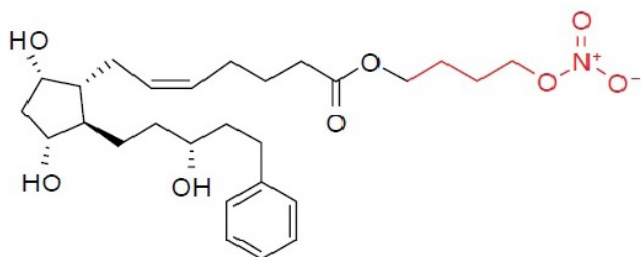


Рис. 2. Молекулярная формула Latanoprostene bunod

регионарный кровоток за счет вазодилатации. Это объясняется большим аффинитетом малых концентраций ET-1 к ET_{B1} [103]. Высокие дозы ET-1 обеспечивают вазоконстрикцию и редукцию глазного кровотока за счет связывания с ET_A. Sugiyama et al. установлено, что блокада ET_A предотвращает вызванное ET-1 снижение кровотока в сетчатке, зрительном нерве, хороидеи. Свойственное пациентам с ГНД уменьшение этого эффекта связывается с повреждением ET_A, или с усилением контрактильного эффекта ET_{B2}, или является следствием недостаточной выработки NO в ответ на активацию ET_{B1} [49]. Дисфункция ET_A может быть ассоциирована с полиморфизмом ET_A (GG-генотип, C+70G), который был выявлен Kim et al. у пациентов с ГНД и связываться с худшим прогнозом в отношении изменений поля зрения [58]. Наряду с этим Ishikawa et al. указывают на основании результатов исследования на значение полиморфизма ET_A (C+1222T) в развитии ГНД [53].

Специфические ET-1 связывающие рецепторы были обнаружены в сетчатке и сосудистой оболочке [69]. При интравитреальном введении ET-1 описывается дозо-зависимая вазоконстрикция глазничной и цилиарных артерий и снижение кровотока в головке ЗН [44]. Системное введение ET-1 у здоровых людей вызывает снижение кровотока в сетчатке, хороидеи и зрительном нерве [76]. Kaija Polak et al. в клиническом исследовании на 18 добровольцах с помощью лазерной доплеровской велосиметрии выявили снижение регионарного кровотока в сетчатке на 20% в ответ на внутривенное введение 2·5 ng kg⁻¹ min⁻¹ ET-1. Данный эффект полностью блокировало введение BQ-123 (антагонист ET_A), что указывает на значимость активированной ET_A вазоконстрикции [82].

В экспериментальном исследовании Orgul et al. при инфузии ET-1 в передние отделы зрительного нерва через трубку, введенную в субтеноново пространство с фиксацией к склере, с помощью конфокальной офтальмоскопии было отмечено 38% снижение кровотока в нем. Это сопровождалось спустя 8 недель увеличением экскавации ДЗН и сужением нейроретинального пояса. Гистологическое исследование выявило при этом потерю миелина и глиоз в преламинарных отделах ЗН [76].

Убедительно показано, что ET-1 причастен к гибели ганглиозных клеток, которая может быть вызвана двумя путями: за счет активации iNOS с образованием токсического супероксид-аниона, вызывающего апоптоз ганглиозных клеток [75], или за счет хронической ишемии, вызванной вазоконстрикцией

в зрительном нерве и задних коротких цилиарных артериях. Последнее иллюстрируют результаты исследования Chauhan et al. [20]., демонстрирующие значимую гибель ганглиозных клеток у крыс на 21, 42 и 84 дни (0,77±0,25, 0,6±0,27, 0,5±0,26, соответственно) ежедневного введения ET-1.

Другой точкой приложения ET-1 является шлеммов канал и трабекулярная сеть: у пациентов с ПОУГ отмечено индуцируемое ET-1 сокращение волокон трабекулы со снижением оттока внутриглазной жидкости [17]. В противоположность ET-1 NO вызывает релаксацию трабекулярной сети, уменьшая уровень ВГД. Индуцированное NO улучшение оттока ВГЖ через трабекулярный путь послужило поводом для разработки препарата Latanoprostene bunod (донатор NO) (рис. 2), который по данным III фазы клинических исследований обладает помимо гипотензивного эффекта и нейропротекторными свойствами [36]

Дополнительным подтверждением значимости эндотелиальной дисфункции в патогенезе глаукомы является повышенное значение фактора фон Виллебранда у пациентов с ГНД и ПОУГ, чрезмерное выделение которого сочетается с активацией и повреждением эндотелия [65].

Эндотелиальная дисфункция и диабетическая ретинопатия

В немногочисленных публикациях обсуждается значение эндотелиальной дисфункции в развитии сахарного диабета, инсулинорезистентности и диабетической ретинопатии [18, 25, 27].

Решающим фактором в патогенезе последней обосновано считается высокая концентрация свободных радикалов, в частности, супероксид-аниона, повышенные значения которого характерны для эндотелиальной дисфункции.

Su et al. исследовали влияние антагонистов эндотелиновых рецепторов (CPU 0213) и антагонистов рецепторов конечных продуктов гликозилирования (RAGE) на возможность предупреждения развития ранних диабетических осложнений путем подавления продукции ET-1 и iNOS. Показано, что активация RAGE сопровождается усилением выработки ET-1, свободных радикалов и iNOS, и в итоге повреждением сосудов и клеток [90].

Признано, что VEGF и ET-1 увеличивают при СД проницаемость сосудистой стенки. Усиление активности ET_A предлагается рассматривать в качестве биомаркера раннего развития диабетической ретинопатии. Антагонист эндотелиновых рецепторов CPU 0213 снижает риск развития последней путем блокирования ET_A и уменьшения экспрессии iNOS, оказывая антипролиферативное и антиоксидантное действия [105].

При СД с эффектом ET-1 связывается пролиферация гладкомышечных клеток в сосудах, увеличение экстрацеллюлярного матрикса и стимуляция фиброза сетчатки [55]. По наблюдениям Colubovic-Arsovska усиленная экспрессия ET_A способствует развитию пролиферативной и препролиферативной ДР и определяет выраженность диабетической макулопатии [39]. В условиях гипергликемии в эндотелиальных

клетках существенно повышается активность ВП изоформы протеинкиназы С с увеличением синтеза диацилглицерола и супероксида митохондриями, что сопровождается повышением ET-1 и редукцией глазного кровотока [51].

Эндотелиальная дисфункция и окклюзия ветви центральной артерии сетчатки

Окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС) чаще всего возникает у лиц среднего и пожилого возраста с длительным анамнезом гипертонической болезни, атеросклероза. У детей и лиц молодого возраста окклюзия ЦАС ассоциирована с эмболией при миксеме сердца, как осложнение ретробульбарного и интраназального введения глюкокортикостероидов и длительной операции под общей анестезией, сопровождающейся гипоперфузией органа зрения [61].

Развитие окклюзии ЦАС в молодом возрасте может быть связано с гипергомоцистеинемией [84] и с повышенным значением ET-1 в плазме крови, что характерно для лиц, страдающих первичной сосудистой дисрегуляцией и эндотелиальной дисфункцией [33].

Naufschild T. et al. описали развитие ОВС и окклюзии ветви ЦАС у 6 пациентов, у которых отмечены высокие показатели ET-1 ($3,72 \pm 0,8$ пг/мл) по сравнению с нормой ($1,52 \pm 0,2$ пг/мл), тенденция к вазоспазму при проведении холодовой пробы по данным капилляроскопии, холодные конечности и мигрень, выявленная у 4х пациентов.

На основании полученных данных авторы предполагают о возможной связи между сосудистой дисрегуляцией, основным звеном которой является повышение ET-1, и вазоокклюзионными процессами [44].

Эндотелиальная дисфункция и окклюзия вен сетчатки

У пациентов с ОВС в остром периоде выявлены повышенные значения ET-1 во влаге передней камеры и плазме крови [46, 52, 56, 86, 92]. С течением времени концентрация ET-1 постепенно уменьшается, но не достигает референтных значений. Повышение локального содержания ET-1 может быть вызвано воспалением, гипоксией, сосудистой дисфункцией. Независимо от причины результатом индуцированной ET-1 вазоконстрикции является повышение ретинального венозного давления, что уменьшает перфузионное давление в капиллярах сетчатки. Возникающая гипоперфузия увеличивает экспрессию HIF-1 α , который стимулирует продукцию VEGF, ET-1, эритропоэтина с последующим снижением регионарного кровотока, повышением венозного давления и значительным падением перфузионного давления.

Таким образом формируется «порочный круг», в котором низкое ПД потенцирует выработку ET-1, который еще более снижает ПД с повреждением гемато-ретинального барьера и развитием окклюзии вен сетчатки [32]. Следует отметить, что повышение ретинального венозного давления возникает и в неповрежденном глазу, что объясняется увеличением концентрации ET-1 в крови [32, 34]. Данный факт

свидетельствует о наличии системной эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОВС. В эксперименте показано, что интравитреальное введение ET-1 вызывает полную обструкцию ретинальных сосудов с развитием ишемии, а применение блокаторов ET-1 и ET_A (BQ-123) сопровождается увеличением ретинального кровотока и диаметра артериол [89, 93]. Терапия пациентов с гипертонической болезнью блокаторами Са-каналов вела к уменьшению ретинального венозного давления за счет снижения системной концентрации ET-1 [32]. Возможным следствием высокой концентрации ET-1 считается и развитие неоваскулярных осложнений. Это связывается с тем, что высокий уровень интравитреального ET-1 сочетается с низкими значениями PO₂ в ретинальных сосудах и повреждением внутренней стенки перicyтов, вызывая нарушения перфузии, а, следовательно, и ишемию. Сохраняющаяся ишемия определяет увеличение выработки ET-1, тогда как вызванная ET-1 гипоксия активирует VEGF- рецепторы, приводя к избыточной экспрессии VEGF, результатом чего является рост новообразованных сосудов. Подтверждением данной гипотезы является факт развития неоваскулярных осложнений у пациентов, концентрация ET-1 в плазме крови которых не снижается по мере формирования посттромботической ретинопатии [52]. По данным Teguuo Kida., интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при посттромботическом макулярном отеке уменьшает не только концентрацию VEGF, но и ET-1. Пациенты, у которых сохранялся высокий уровень ET-1, не были восстановлены высокие зрительные функции, несмотря на резорбцию макулярного отека, что может быть связано с вызванной ET-1 центральной ишемией, диагностика которой на ранних этапах возможна только при проведении ОСТ-ангиографии [56].

Немаловажным признается значение оксида азота. Экспериментально установлено, что его дефицит в преретинальных отделах стекловидного тела осложняет течение посттромботической ретинопатии, вызывая гипоксию и развитие гипоперфузионных осложнений, выраженность которых обратно пропорциональна содержанию оксида азота. По данным экспериментального исследования при ОВС локальное введение донаторов оксида азота сопровождается вазодилатацией суженных сосудов с увеличением хороидального и ретинального кровотока [29].

Ассоциация между ОВС и глаукомой или офтальмогипертензией были предметом изучения многочисленных исследований [59, 60, 68, 86, 88, 89, 104]. По данным Edward M Barnett встречаемость ОВС у пациентов с офтальмогипертензией составляет 2,1% [10]. Однако до сих пор природа взаимосвязи этих двух патологий остается предметом дискуссии.

Fruch J., Luntz M. считают, что высокие значения ВГД могут сопровождаться компрессией сосудов сетчатки с последующей пролиферацией интимы и коллапсом сосудистой стенки [34]. По мнению Barbara E. Klein, увеличение экскавации ДЗН может сочетаться с деформацией сосудов на ДЗН с возникновением турбулентного тока крови, предрасполагающего к развитию ОВС [60].

ОБЗОР

Не исключается, что сочетание глаукомы и ОВС является проявлением общей сосудистой дисфункции, которая имеет место при атеросклерозе, гипертонической болезни, сахарном диабете [11, 85]. Встречаемость последних при ОВС составляет 50 и 34 %, соответственно [85]. Обращает на себя внимание общие для глаукомы и ОВС нарушения коагуляционного гемостаза и вязкости крови. При ГБ высокие значения систолического и диастолического давления вызывают микрососудистые повреждения и пролиферацию эндотелиальных клеток, что в итоге приводит к коллапсу сосудистой стенки. Высокое пульсовое давление и потеря эластичности артерий приводит к срыву механизмов ауторегуляции, что не позволяет поддерживать достаточное перфузионное давление [42, 47, 48, 63, 79]. При глаукоме и ОВС регистрируется нарушение «flow-mediated» вазодилатации, что указывает на свойственную данной категории пациентов периферическую сосудистую дисфункцию [15, 66, 90, 93]. В пользу сосудистой теории сочетания глаукомы и ОВС свидетельствуют и данные Kim et al., которые выявили истончение слоя нервных волокон сетчатки (преимущественно в верхне- и нижне-височных отделах) на непораженном глазу у пациентов с ОВС [57].

Одним из возможных объяснений ассоциации глаукомы и ОВС является наличие общих структурных изменений, проявляющиеся уменьшением толщины решетчатой пластинки и преламинарной ткани [87].

Эндотелиальная дисфункция, которая приводит к редукции кровотока в хориоидеи, сетчатке и головке ЗН за счет увеличения выработки ET-1 и уменьшения продукции NO, может рассматриваться основным общим патогенетическим звеном обоих патологических состояний — глаукомы и ОВС, являющихся проявлением ишемических изменений органа зрения.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция — составляющая сосудистого компонента патогенеза глаукомы, ОВС, диабетической ретинопатии. Со своевременной ее диагностикой и адекватной коррекцией, оценкой характера и степени связывается возможность предупреждения развития и прогрессирования как сосудистых заболеваний сетчатки, так и снижение

Литература

1. Астахов Ю.С., Ангелопуло Г.В. Основные показатели кровообращения глаза и клинические методы их исследования // Методы исследования микроциркуляции в клинике: Материалы науч. практ. конф. СПб. 2001. С. 96-100.
2. Астахов Ю.С., Нефедова Д.М., Бируля И.В., Кадинская М.И. Исследования содержания уровня эндотелина-1 у больных с мигренями // Офтальмологические ведомости. 2010. №1. Т.3. С.11-15
3. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2008. №2. С. 68
4. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищевой. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002. —184с

смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В клинической практике функциональная активность эндотелия может оцениваться с помощью инструментальных методов, в частности определением эндотелий-зависимой «flow-mediated» вазодилатации, на основании результатов пробы с реактивной гиперемией, а в офтальмологической клинике, оценивая дилатацию сосудов сетчатки в ответ на мерцающий стимул [4, 36]. Среди лабораторных методов исследования эндотелиальной дисфункции используют определение содержания в крови ET-1, vWF, NO, VEGF, ICAM-1, VECAM-1, количество десквамированных эндотелиальных клеток.

В связи с доказанной ролью эндотелиальной дисфункции в развитии ряда заболеваний в настоящее время ведутся исследования по разработке фармакологических методов ее коррекции. Среди известных препаратов, донатором NO являются нитраты, блокаторы Са-каналов, снижающие концентрацию ET-1, и статины, уменьшающие апоптоз эндотелиоцитов и влияющие на метаболизм липопротеидов в сосудистой стенке. Сравнительно недавно установлено, что при их применении уменьшается риск развития ПОУГ [70].

Антагонист эндотелиновых рецепторов — препарат Bosentan- используется для лечения легочной гипертензии. Селективный блокатор ET_A (BQ-123) в эксперименте на животных уменьшал площадь поражения миокарда при остром коронарном синдроме, BQ-485 предупреждал развитие цереброваскулярного спазма у собак с субарахноидальным кровоизлиянием, а неоптидный антагонист Ro-47-0203 блокировал вазоспазм.

В связи со сказанным использование лекарственных проб с антагонистами эндотелиновых рецепторов представляется перспективным в экспериментальной и клинической офтальмологии для ответа на вопрос о значимости эндотелиальной дисфункции в формировании и эволюции поражения глаз различной природы. Четкое понимание механизмов повреждающего действия и выявление возможных механизмов их коррекции позволит разработать патогенетическое лечение глаукомы, ОВС, окклюзии ЦАС, диабетической ретинопатии и ряда других заболеваний органа зрения.

5. Тульцева С.Н. Роль гипофибринолиза в развитии тромбоза вен сетчатки // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2009. № 2 (30). С. 4-10.
6. Тульцева С.Н., Титаренко А.И., Руховец А.Г. Гемодинамические изменения при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого возраста // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 11 января 2016г. Изд-во Ареал. Нижний Новгород. 2016. С. 34-36.
7. Тульцева С.Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2008. Т.1. № 3. С. 31-39.
8. Тульцева С.Н. Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 1. С. 4-11.

9. Тульцева С.Н. Анатомические и гемодинамические предпосылки развития окклюзий вен сетчатки // *Офтальмологические ведомости*. 2011. Т. 4. № 4. С. 70–76.
10. Edward M. Barnett, Aldo Fantin et al. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117(3). P. 484–488
11. Bonomi L., Marchini G., et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt study // *Ophthalmology*. 2000. Vol. 107. P. 1287-1293.
12. Brune B., Sandau K., et al. Apoptotic cell death and nitric oxide: activating and antagonistic transducing pathways // *Biochemistry*. 1998. Vol. 63. P. 817-825.
13. Brune B., von Knethen A., et al. Nitric oxide and its role in apoptosis // *Eur J Pharmacol*. 1998. Vol. 35. P. 261-272.
14. Bukhari S. M. I., Kiu K. Y., et al. Microvascular endothelial function and severity of primary open angle glaucoma // *Eye*. 2016. P. 1-9.
15. Bukley C., Hadoke P. W. F., et al. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma // *Br J Ophthalmol*. 2002. Vol. 86. P. 227-232.
16. Cellini M., Possati G. L., et al. Colour Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma // *Acta Ophthalmol Scand*. 1997. Vol. 224. P. 11-13.
17. Cellini M., Strobbe E., et al. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma // *Life Sciences*. 2012. Vol. 91. P. 699-702.
18. Chakravarthy U., Gardiner T., et al. The effect of endothelin-1 on the retinal microvascular pericyte // *Microvasc. Res*. 1992. Vol. 43. P. 241-254.
19. Chang C.J., Chiang C.H., et al. Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma // *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2000. Vol.16. P. 399–406.
20. Chauban B. C., LeVatte T. L., et al. Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004. Vol. 45, No. 1. P. 144-152.
21. Chen P., Shibata M., Zidovetzki R. et al. Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures // *J Neuroimmunol*. 2001. Vol. 116. P. 62-73
22. Chiou, S.H., Chang, C.J., et al. Elevated nitric oxide level in aqueous humor of patients with acute angle-closure glaucoma // *Ophthalmologica*. 2000. Vol. 215. P. 113–116.
23. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures // *Am J Ophthalmol*. 1998. Vol. 126. P. 487-497.
24. Cursiefen C., Wisse M., et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma // *Am J Ophthalmol*. 2000. Vol. 129. P. 102-104.
25. De Juan J. A., Moya F. J., et al. Changes in the density and localization of endothelin receptors in the early stages of rat diabetic retinopathy and the effect of insulin treatment // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. P. 773-785.
26. Delaney V., Walshe T. E., et al. Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects // *Optom Vis Sci*. 2006. Vol. 83. P. 406-414.
27. Deng D., Evans T., et al. Diabetes-induced vascular dysfunction in the retina: role of endothelins // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 1228-1234.
28. Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y., Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma // *Eur. J. Ophthalmol*. 2002. Vol. 12. P. 44–48.
29. Danato G., Pourmas C.J., Tsacopoulos M. Endogenous deficiency of nitric oxide as an aggravating factor in retinal vein occlusion // *Clin. Monatsbl. Augenheilkd*. 1998. Vol. 212. 5. P. 324- 325
30. Fan N., Wang P., et al. Ocular blood flow and normal tension glaucoma // *Biomed Research International*. 2015.
31. Feletou M, Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder // *AJP Heart Circ Physiol*. 2006. Vol. 291. P. 985-1002.
32. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin // *The EPMA Journal*. 2015. Vol. 6. No. 21. P. 1-12.
33. Flammer J., Pache M., Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of disease with particular reference to the eye // *Prog. Retina Eye Res*. 2001. Vol. 20(3). P. 319-349
34. Frucht J., Shapiro A., et al. Intraocular pressure in retinal vein occlusion // *Br J Ophthalmol*. 1984. Vol. 68. P. 26-28.
35. Galassi F., Renieri G., Sodi A., Ucci F., et al. 2004. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma // *Br. J. Ophthalmol*. 2004. Vol. 88. P. 757–760.
36. Garcia G.A., Nqai P., Mosaed S., Lin K.Y. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma // *Clin Ophthalmol*. 2016. Vol. 18(10). P.2035-2050
37. Garhofer G., Zawinka C., et al. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes // *Br J Ophthalmol*. 2004. Vol. 88. P. 887-891.
38. Gasser P., Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma // *Am J Ophthalmol*. 1991. Vol. 111. P. 585-588.
39. Golubovic-Arsovka M. Correlation of diabetic maculopathy and level of diabetic retinopathy // *Prilozi*. 2006. Vol. 27. No. 2. P. 139-150.
40. Griendling K. K., Fitzgerald G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I. Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1912-1916.
41. Griendling K. K., Fitzgerald G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II. Animal and human studies // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 2034-2040.
42. Grunwald J. E, Riva C. E., et al. Retinal autoregulation in open-angle glaucoma // *Ophthalmology*. 1984. Vol. 91. P. 1690-1694.
43. Haefliger I. O., Dettmann E., et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma // *Surv Ophthalmol*. 1999. Vol. 43. P. 51-58.
44. Haefliger I. O., Flammer J., et al. Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993. Vol. 34. P. 1722-1730.
45. Han J. C., Eo D. R., et al. Does glaucoma share common pathogenesis with branch retinal vein occlusion? // *Plos One*. DOI:10.1371/journal.pone.0156966. 2016.
46. Haufschild T., Prunte C., et al. Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases // *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004. Vol. 221. P. 357-359.
47. Hayreh S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension // *Curr Opin Ophthalmol*. 1999. Vol. 10. P. 474-482.
48. Hayreh S. S., Zimmermann M. B., et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders // *Am J Ophthalmol*. 1994. Vol. 117. P. 603-624.
49. Henry E., Newby D.E., et al. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. Vol. 47. P. 2528-2532.
50. Henry E., Newby D. E., et al. Peripheral endothelial

- dysfunction in normal pressure glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. Vol. 40. P. 1710-1714.
51. Herman W. H., Simonson M. S. Nuclear signaling by endothelin-1. A Ras pathway for activation of the c-fos serum response element // *Journal of Biological Chemistry*. 1995. Vol. 270. No. 19. P. 11654-11661.
 52. Iannaccone A., Letizia C., et al. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions // *Br J Ophthalmol*. 1998. Vol. 82. P. 498-503.
 53. Ishikawa K., Funayama T., et al. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor // *Mol Vis*. 2005. Vol. 11. P. 431-437.
 54. Kaiser H.J., Flammer J., Wenk M., Lusher T. Endothelin-1 plasma levels in normal tension glaucoma: abnormal response to postural changes // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. Vol. 233. P. 484-488
 55. Khan Z. A., Cukiernik M., et al. Oncofetal fibronectin in diabetic retinopathy // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004. Vol. 45. No. 1. P. 287-295.
 56. Kida T., Flammer J., et al. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision // *The EMPA Journal*. Vol. 7. No. 18. P. 1-7.
 57. Kim M. J., Woo S. J., et al. Retinal nerve fiber layer thickness is decreased in the fellow eyes of patients with unilateral retinal vein occlusion // *American Academy of Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. P. 706-710.
 58. Kim S. H., Kim J. Y., et al. Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes // *Mol Vis*. 2006. Vol. 12. P. 1016-1021.
 59. Kim S. J., Park K. H. Four cases of normal-tension glaucoma with disk hemorrhage combined with branch retinal vein occlusion in the contralateral eye // *Am J Ophthalmol*. 2004. Vol. 137. P. 357-359.
 60. Klein B. E. K., Meuer S. M., et al. The relationship of optic disc cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam eye study // *American Journal of Ophthalmology*. 2006. Vol. 141. No. 5. P. 859-862.
 61. Kothari MT, Maiti A. Ophthalmic artery occlusion: A cause of unilateral visual loss following spine surgery // *Indian J Ophthalmol*. 2007. Vol. 55. P. 401-2
 62. Laude K., Richard V., et al. Coronary endothelial cells: a target of ischemia reperfusion and its treatment? // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004. Vol. 97. P. 250-254.
 63. Lee E. J., Kim T. W., et al. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography // *Am J Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. P. 87-95.
 64. Lee N. Y., Park H-Y. L., et al. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma // *Current Eye Research*. 2012. Vol. 37. No. 12. P. 1121-1126.
 65. Lip P. L., Felmeden D. C., et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma // *Br J Ophthalmol*. 2002. Vol. 86. P. 1299-1302.
 66. Liu C-H., Su W-W., et al. Association between peripheral vascular endothelial function and progression of open-angle glaucoma // *Medicine*. 2016. Vol. 95, No. 10. P.1-5.
 67. Logan J.F., Chakravarthy U., et al. Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and a history of migraine // *Invest. Ophthalmol*. 2005 Vol. 46. P. 3221-3226
 68. Luntz M. H., Schenker H. I. Retinal vascular accidents in glaucoma and ocular hypertension // *Surv Ophthalmol*. 1980. Vol. 25. P. 163-167.
 69. MacCumber M. W., D'Anna S. A. Endothelin receptor binding subtypes in the human retina and choroid // *Arch Ophthalmol*. 1995. Vol. 112. P. 1231-1235.
 70. McGwin G. Jr., McNeal S., et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma // *Arch Ophthalmol*. 2004. Vol. 122. P. 822-826.
 71. Moore D., Harris A., et al. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? // *Clinical Ophthalmology*. 2008. Vol. 2. No. 4. P. 849-861.
 72. Nathanson J.A., McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma // *Invest. Ophthalmol*. 1995. Vol. 36. P. 1774-1784.
 73. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head // *Arch. Ophthalmol*. 1997. Vol. 115. P. 497-503.
 74. Nicoleta M.T.m Ferrier S.N., Morrison C.A. et al. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1 // *Invest Ophthalmol*. 2003. Vol. 44. P.2565-2573
 75. Oku H., Fukuhara M., et al. Endothelin-1 causes death of retinal neurons through activation of nitric oxide synthase and production of superoxide anion // *Experimental Eye Research*. 2008. Vol. 86. No. 1. P. 118-130.
 76. Orgül S., Cioffi G. A., et al. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1996. Vol. 37. No. 9. P. 1860-1869.
 77. Pai N., Zdanski C. J., et al. Sodium nitroprusside/nitric oxide causes apoptosis in spiral ganglion cells // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998. Vol. 119. P. 323-330.
 78. Pang I.H., Johanson E.C., et al. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optimage // *Invest. Ophthalmol*. Vol. 46. P. 1313-1321.
 79. Pillunat L. E., Stodmeister R., et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. Preliminary results // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985. Vol. 223. P. 219-223.
 80. Polak K., Luksch A., et al. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma // *Arch Ophthalmol*. 2007. Vol. 125. P. 494-498.
 81. Polak K., Luksch A., et al. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1 // *Exp Eye Res*. 2003. Vol. 76. P. 633-640.
 82. Polak K., Petternel V., et al. Effect of endothelin and BQ123 on ocular blood flow parameters in healthy subjects // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. Vol. 42. P. 2949-2956.
 83. Rubanyi G. M., Polokoff M. A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // *Pharmacol Rev*. 1994. Vol. 46. P. 325-415.
 84. Sachdeva V., Garg R. et al. Spontaneous ophthalmic artery occlusion in children due to hyperhomocysteinemia // *Oman J Ophthalmol*. 2015. Vol. 8(2). P. 122-124
 85. Simons B. D., Brucker A. J. Branch retinal vein occlusion: axial length and other risk factors // *Retina*. 1997. Vol. 17. P. 191-195.
 86. Sin B. H., Song B. J., Park S. P. Aqueous vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in branch retinal vein occlusion associated with normal tension glaucoma // *J Glaucoma*. 2013. Vol. 22. No. 2. P. 104-109.
 87. Son Y., Lee S., Park Y. Measurement of lamina and prelaminar thickness of both eyes in patients with unilateral branch retinal vein occlusion // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016.
 88. Soni K. G., Woodhouse D. F. Retinal vascular occlusion as a presenting feature of glaucoma simplex // *Br J Ophthalmol*. 1971. Vol. 55. P. 192-195.
 89. Stangos A. N., Petropoulos I. K., et al. The

vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelina receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010. Vol. 51, No. 4. P. 2185-2190.

90. Su W., Dai D-Z., et al. Upregulated endothelin systems in diabetic vascular dysfunction and early retinopathy is reversed by CPU0213 and total triterpene acids from *Fructus Corni* // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007. Vol. 34. No. 12. P. 1228-1233.

91. Su W-W., Cheng S. T., et al. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction // *American Academy of Ophthalmology*. 2008. Vol. 115. P. 1173-1178.

92. Sugiyama T., Moriya S., et al. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies // *Survey of ophthalmology*. 1995. Vol. 39. P. 49-56.

93. Takei K., Sato T., et al. A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993. Vol. 231. P. 476-481.

94. Tanano I., Nagaoka T., et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion // *Current Eye Research*. 2013. Vol. 38. No. 1. P. 114-118.

95. Tsai D.C., Hsu W.M., Chou C.K., et al. Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma // *Ophthalmologica*. 2002. Vol. 216. P. 346-350.

96. Tunny T.J., Richardson K.A., et al. Association study of the 50 flanking regions of endothelial-nitric oxide synthase and endothelin-1 genes in familial primary open-angle glaucoma // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1998. Vol. 25. P. 26-29.

97. Vorwerk C.K., Gorla M.S., Dreyer E.B. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy // *Surv. Ophthalmol*. 1999. Vol. 43 (Suppl. 1). P. 142-150.

98. Vorwerk C. K., Hyman B. T., et al. The role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in retinal excitotoxicity // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997. Vol. 38. P. 2038-2044.

99. Wax M.B. Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy? // *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2000. Vol. 11. P. 145-150.

100. Weinreb R. N., Khaw P. T. Primary open-angle glaucoma // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1711-1720.

101. Wollensak G., Schaefer H. E., et al. An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye // *Cur Eye Res*. 1998. Vol. 17. P. 541-545.

102. Wood P. L. Multi-factorial drugs for endothelial dysfunction in diabetes and glaucoma // *IDrugs*. 2003. Vol. 6. P. 360-367.

103. Yao K., Tschudi M., et al. Endothelium-dependent regulation of vascular tone of the porcine ophthalmic artery // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991. Vol. 32. P. 1791-1798.

104. Yoo Y. C., Park K. H. Disc hemorrhages in patients with both normal tension glaucoma and branch retinal vein occlusion in different eyes // *Korean Journal of Ophthalmology*. 2007. Vol. 21, No. 4. P. 222-227.

105. Yuan L., Neufeld A.H. Tumor necrosis factor- α a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head // *Glia*. 2000. Vol. 32. P. 42-50.

106. Zheng L., Gong B., et al. Retinal ischemia and reperfusion causes capillary degeneration: similarities to diabetes // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007. Vol. 48. No. 1. P. 361-367.

UDK [611.018.74. 616.145.154-065.6. 617.7-007.681]

Astakhov Y. S., Tultseva S. N., Titarenko A. I.

The role of endothelium dysfunction in the pathogenesis of vascular ocular diseases

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
197022, L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia
e-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru*

Abstract

Vascular endothelium plays the key role in the control of vascular tone due to release of vasoactive substances. Reduction of retinal, choroidal and optic nerve head blood flow is above all a result of imbalance between endothelium-produced vasoconstrictors and vasodilators mainly ET-1 and NO. NO is involved in the maintenance of choroidal, optic nerve head and retinal basal blood flow. Combination of NO deficiency and overproduction of ET-1 is accompanied by diabetic retinopathy, glaucomatous optic nerve atrophy, retinal vascular occlusion and other ocular disease. In the review, the role of endothelium dysfunction in the pathogenesis of vascular ocular diseases and the advisability of drugs inclusion for correction of endothelium dysfunction in the medical therapies complex are discussed.

Keywords: endothelial dysfunction, glaucoma, retinal vein occlusion, branch retinal artery occlusion, diabetic retinopathy, endothelin-1, nitric oxide.

References

1. Astakhov Y.S., Angelopulo G.V. Osnovnye pokazateli krovoobrashcheniya glaza i klinicheskie metody ikh issledovaniya // *Metody issledovaniya mikrotsirkulyatsii v klinike: Materialy nauch. prakt. konf. SPb*. 2001. S. 96-100.

2. Astakhov Y.S., Nefedova D.M., Birulya I.V., Kadinskaya M.I. Issledovaniya sodержaniya urovnya ehndotelina-1 u bol'nykh s migrenyami // *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2010. №1. T.3. S.11-15

3. Astakhov Y.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Sosudistye faktory riska razvitiya pervichnoy otkrytougol'noj glaukomy // *RMZH «Klinicheskaya oftal'mologiya»*. 2008. №2. S. 68

4. Petrishchev N.N. Disfunktsiya ehndoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya / Pod red. N.N. Petrishcheva. – SPb.: Izd-vo SPbGMU, 2002. -184s

5. Tultseva S.N. Rol' gipofibrinoliza v razvitii

- тромбоза вен сетчатки // *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2009. № 2 (30). S. 4-10.
6. Tultseva S.N., Titarenko A.I., Rukhovets A.G. Gemodinamicheskie izmeneniya pri ishemicheskoy okklyuzii ven setchatki u lits molodogo vozrasta // *Aktual'nye voprosy meditsiny v sovremennykh usloviyakh: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 11 yanvarya 2016g. Izd-vo Areal. Nizhnij Novgorod*. 2016. S. 34-36.
 7. Tultseva S.N. Znachenie giperptomotsisteinemii v patogeneze ishemicheskogo tromboza ven setchatki // *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008. T.I. № 3. S. 31-39.
 8. Tultseva S.N. EHndotelial'nye regulatoryfibrinoliza u bol'nykh s trombozom ven setchatki // *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009. T. 2. № 1. S. 4-11.
 9. Tultseva S.N. Anatomicheskie i gemodinamicheskie predposylki razvitiya okklyuzij ven setchatki // *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011. T. 4. № 4. S. 70-76.
 10. Edward M. Barnett, Aldo Fantin et al. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117(3). P. 484-488
 11. Bonomi L., Marchini G., et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt study // *Ophthalmology*. 2000. Vol. 107. P. 1287-1293.
 12. Brune B., Sandau K., et al. Apoptotic cell death and nitric oxide: activating and antagonistic transducing pathways // *Biochemistry*. 1998. Vol. 63. P. 817-825.
 13. Brune B., von Knethen A., et al. Nitric oxide and its role in apoptosis // *Eur J Pharmacol*. 1998. Vol. 35. P. 261-272.
 14. Bukhari S. M. I., Kiu K. Y., et al. Microvascular endothelial function and severity of primary open angle glaucoma // *Eye*. 2016. P. 1-9.
 15. Buckley C., Hadoke P. W. F., et al. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma // *Br J Ophthalmol*. 2002. Vol. 86. P. 227-232.
 16. Cellini M., Possati G. L., et al. Colour Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma // *Acta Ophthalmol Scand*. 1997. Vol. 224. P. 11-13.
 17. Cellini M., Strobbe E., et al. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma // *Life Sciences*. 2012. Vol. 91. P. 699-702.
 18. Chakravarthy U., Gardiner T., et al. The effect of endothelin-1 on the retinal microvascular pericyte // *Microvasc. Res*. 1992. Vol. 43. P. 241-254.
 19. Chang C.J., Chiang C.H., et al. Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma // *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2000. Vol.16. P. 399-406.
 20. Chauban B. C., LeVatte T. L., et al. Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004. Vol. 45, No. 1. P. 144-152.
 21. Chen P., Shibata M., Zidovetzki R. et al. Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures // *J Neuroimmunol*. 2001. Vol. 116. P. 62-73
 22. Chiou, S.H., Chang, C.J., et al. Elevated nitric oxide level in aqueous humor of patients with acute angle-closure glaucoma // *Ophthalmologica*. 2000. Vol. 215. P. 113-116.
 23. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures // *Am J Ophthalmol*. 1998. Vol. 126. P. 487-497.
 24. Cursiefen C., Wisse M., et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma // *Am J Ophthalmol*. 2000. Vol. 129. P. 102-104.
 25. De Juan J. A., Moya F. J., et al. Changes in the density and localization of endothelin receptors in the early stages of rat diabetic retinopathy and the effect of insulin treatment // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. P. 773-785.
 26. Delaney V., Walshe T. E., et al. Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects // *Optom Vis Sci*. 2006. Vol. 83. P. 406-414.
 27. Deng D., Evans T., et al. Diabetes-induced vascular dysfunction in the retina: role of endothelins // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 1228-1234.
 28. Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y., Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma // *Eur. J. Ophthalmol*. 2002. Vol. 12. P. 44-48.
 29. Danato G., Pournas C.J., Tsacapoulos M. Endogenous deficiency of nitric oxide as an aggravating factor in retinal vein occlusion // *Clin. Monatsbl. Augenheilkd*. 1998. Vol. 212. S. P. 324- 325
 30. Fan N., Wang P., et al. Ocular blood flow and normal tension glaucoma // *Biomed Research International*. 2015.
 31. Feletou M, Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder // *AJP Heart Circ Physiol*. 2006. Vol. 291. P. 985-1002.
 32. Flammer J., Koneczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin // *The EPMA Journal*. 2015. Vol. 6. No. 21. P. 1-12.
 33. Flammer J., Pache M., Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of disease with particular reference to the eye // *Prog. Retina Eye Res*. 2001. Vol. 20(3). P. 319-349
 34. Frucht J., Shapiro A., et al. Intraocular pressure in retinal vein occlusion // *Br J Ophthalmol*. 1984. Vol. 68. P. 26-28.
 35. Galassi F., Renieri G., Sodi A., Ucci F., et al. 2004. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma // *Br. J. Ophthalmol*. 2004. Vol. 88. P. 757-760.
 36. Garcia G.A., Nqai P., Mosaed S., Lin K.Y. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma // *Clin Ophthalmol*. 2016. Vol. 18(10). P.2035-2050
 37. Garhofer G., Zawinka C., et al. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes // *Br J Ophthalmol*. 2004. Vol. 88. P. 887-891.
 38. Gasser P., Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma // *Am J Ophthalmol*. 1991. Vol. 111. P. 585-588.
 39. Golubovic-Arsovka M. Correlation of diabetic maculopathy and level of diabetic retinopathy // *Prilozi*. 2006. Vol. 27. No. 2. P. 139-150.
 40. Griendling K. K., Fitzgerald G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I. Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1912-1916.
 41. Griendling K. K., Fitzgerald G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II. Animal and human studies // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 2034-2040.
 42. Grunwald J. E, Riva C. E., et al. Retinal autoregulation in open-angle glaucoma // *Ophthalmology*. 1984. Vol. 91. P. 1690-1694.
 43. Haefliger I. O., Dettmann E., et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma // *Surv Ophthalmol*. 1999. Vol. 43. P. 51-58.
 44. Haefliger I. O., Flammer J., et al. Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993. Vol. 34. P. 1722-1730.
 45. Han J. C., Eo D. R., et al. Does glaucoma share common pathogenesis with branch retinal vein occlusion? // *Plos One*. DOI:10.1371/journal.pone.0156966. 2016.
 46. Haufschild T., Prunte C., et al. Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive

- diseases // *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004. Vol. 221. P. 357-359.
47. Hayreh S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension // *Curr Opin Ophthalmol*. 1999. Vol. 10. P. 474-482.
48. Hayreh S. S., Zimmermann M. B., et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders // *Am J Ophthalmol*. 1994. Vol. 117. P. 603-624.
49. Henry E., Newby D.E., et al. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. Vol. 47. P. 2528-2532.
50. Henry E., Newby D. E., et al. Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. Vol. 40. P. 1710-1714.
51. Herman W. H., Simonson M. S. Nuclear signaling by endothelin-1. A Ras pathway for activation of the c-fos serum response element // *Journal of Biological Chemistry*. 1995. Vol. 270. No. 19. P. 11654-11661.
52. Iannaccone A., Letizia C., et al. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions // *Br J Ophthalmol*. 1998. Vol. 82. P. 498-503.
53. Ishikawa K., Funayama T., et al. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor // *Mol Vis*. 2005. Vol. 11. P. 431-437.
54. Kaiser H.J., Flammer J., Wenk M., Lusher T. Endothelin-I plasma levels in normal tension glaucoma: abnormal response to postural changes // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. Vol. 233. P. 484-488
55. Khan Z. A., Cukiernik M., et al. Oncofetal fibronectin in diabetic retinopathy // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004. Vol. 45. No. 1. P. 287-295.
56. Kida T., Flammer J., et al. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision // *The EMPA Journal*. Vol. 7. No. 18. P. 1-7.
57. Kim M. J., Woo S. J., et al. Retinal nerve fiber layer thickness is decreased in the fellow eyes of patients with unilateral retinal vein occlusion // *American Academy of Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. P. 706-710.
58. Kim S. H., Kim J. Y., et al. Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes // *Mol Vis*. 2006. Vol. 12. P. 1016-1021.
59. Kim S. J., Park K. H. Four cases of normal-tension glaucoma with disk hemorrhage combined with branch retinal vein occlusion in the contralateral eye // *Am J Ophthalmol*. 2004. Vol. 137. P. 357-359.
60. Klein B. E. K., Meuer S. M., et al. The relationship of optic disc cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam eye study // *American Journal of Ophthalmology*. 2006. Vol. 141. No. 5. P. 859-862.
61. Kothari MT, Maiti A. Ophthalmic artery occlusion: A cause of unilateral visual loss following spine surgery // *Indian J Ophthalmol*. 2007. Vol. 55. P. 401-2
62. Laude K., Richard V., et al. Coronary endothelial cells: a target of ischemia reperfusion and its treatment? // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004. Vol. 97. P. 250-254.
63. Lee E. J., Kim T. W., et al. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography // *Am J Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. P. 87-95.
64. Lee N. Y., Park H-Y. L., et al. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant proten-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma // *Current Eye Research*. 2012. Vol. 37. No. 12. P. 1121-1126.
65. Lip P. L., Felmeden D. C., et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma // *Br J Ophthalmol*. 2002. Vol. 86. P. 1299-1302.
66. Liu C-H., Su W-W., et al. Association between peripheral vascular endothelial function and progression of open-angle glaucoma // *Medicine*. 2016. Vol. 95, No. 10. P.1-5.
67. Logan J.F., Chakravarthy U., et al. Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and a history of migraine // *Invest. Ophthalmol*. 2005 Vol. 46. P. 3221-3226
68. Luntz M. H., Schenker H. I. Retinal vascular accidents in glaucoma and ocular hypertension // *Surv Ophthalmol*. 1980. Vol. 25. P. 163-167.
69. MacCumber M. W., D'Anna S. A. Endothelin receptor binding subtypes in the human retina and choroid // *Arch Ophthalmol*. 1995. Vol. 112. P. 1231-1235.
70. McGwin G. Jr., McNeal S., et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma // *Arch Ophthalmol*. 2004. Vol. 122. P. 822-826.
71. Moore D., Harris A., et al. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? // *Clinical Ophthalmology*. 2008. Vol. 2. No. 4. P. 849-861.
72. Nathanson J.A., McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma // *Invest. Ophthalmol*. 1995. Vol. 36. P. 1774-1784.
73. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head // *Arch. Ophthalmol*. 1997. Vol. 115. P. 497-503.
74. Nicoleta M.T.m Ferrier S.N., Morrison C.A. et al. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1 // *Invest Ophthalmol*. 2003. Vol. 44. P.2565-2573
75. Oku H., Fukuhara M., et al. Endothelin-1 causes death of retinal neurons through activation of nitric oxide synthase and production of superoxide anion // *Experimental Eye Research*. 2008. Vol. 86. No. 1. P. 118-130.
76. Orgül S., Cioffi G. A., et al. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1996. Vol. 37. No. 9. P. 1860-1869.
77. Pai N., Zdanski C. J., et al. Sodium nitroprusside/nitric oxide causes apoptosis in spiral ganglion cells // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998. Vol. 119. P. 323-330.
78. Pang I.H., Johanson E.C., et al. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optimage // *Invest. Ophthalmol*. Vol. 46. P. 1313-1321.
79. Pillunat L. E., Stodmeister R., et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. Preliminary results // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985. Vol. 223. P. 219-223.
80. Polak K., Luksch A., et al. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma // *Arch Ophthalmol*. 2007. Vol. 125. P. 494-498.
81. Polak K., Luksch A., et al. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1 // *Exp Eye Res*. 2003. Vol. 76. P. 633-640.
82. Polak K., Petternel V., et al. Effect of endothelin and BQ123 on ocular blood flow parameters in healthy subjects // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. Vol. 42. P. 2949-2956.
83. Rubanyi G. M., Polokoff M. A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // *Pharmacol Rev*. 1994. Vol. 46. P. 325-415.
84. Sachdeva V., Garg R. et al. Spontaneous ophthalmic artery occlusion in children due to hyperhomocysteinemia // *Oman J Ophthalmol*. 2015. Vol. 8(2). P. 122-124

ОБЗОР

85. Simons B. D., Brucker A. J. Branch retinal vein occlusion: axial length and other risk factors // *Retina*. 1997. Vol. 17. P. 191-195.
86. Sin B. H., Song B. J., Park S. P. Aqueous vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in branch retinal vein occlusion associated with normal tension glaucoma // *J Glaucoma*. 2013. Vol. 22. No. 2. P. 104-109.
87. Son Y., Lee S., Park Y. Measurement of lamina and prelaminar thickness of both eyes in patients with unilateral branch retinal vein occlusion // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016.
88. Soni K. G., Woodhouse D. F. Retinal vascular occlusion as a presenting feature of glaucoma simplex // *Br J Ophthalmol*. 1971. Vol. 55. P. 192-195.
89. Stangos A. N., Petropoulos I. K., et al. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelina receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010. Vol. 51, No. 4. P. 2185-2190.
90. Su W., Dai D-Z., et al. Upregulated endothelin systems in diabetic vascular dysfunction and early retinopathy is reversed by CPU0213 and total triterpene acids from *Fructus Corni* // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007. Vol. 34. No. 12. P. 1228-1233.
91. Su W-W., Cheng S. T., et al. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction // *American Academy of Ophthalmology*. 2008. Vol. 115. P. 1173-1178.
92. Sugiyama T., Moriya S., et al. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies // *Survey of ophthalmology*. 1995. Vol. 39. P. 49-56.
93. Takei K., Sato T., et al. A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993. Vol. 31. P. 476-481.
94. Tanano I., Nagaoka T., et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion // *Current Eye Research*. 2013. Vol. 38. No. 1. P. 114-118.
95. Tsai D.C., Hsu W.M., Chou C.K., et al. Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma // *Ophthalmologica*. 2002. Vol. 216. P. 346-350.
96. Tunny T.J., Richardson K.A., et al. Association study of the 50 flanking regions of endothelial-nitric oxide synthase and endothelin-1 genes in familial primary open-angle glaucoma // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1998. Vol. 25. P. 26-29.
97. Vorwerk C.K., Gorla M.S., Dreyer E.B. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy // *Surv. Ophthalmol*. 1999. Vol. 43 (Suppl. 1). P. 142-150.
98. Vorwerk C. K., Hyman B. T., et al. The role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in retinal excitotoxicity // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997. Vol. 38. P. 2038-2044.
99. Wax M.B. Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy? // *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2000. Vol. 11. P. 145-150.
100. Weinreb R. N., Khaw P. T. Primary open-angle glaucoma // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1711-1720.
101. Wollensak G., Schaefer H. E., et al. An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye // *Cur Eye Res*. 1998. Vol. 17. P. 541-545.
102. Wood P. L. Multi-factorial drugs for endothelial dysfunction in diabetes and glaucoma // *IDrugs*. 2003. Vol. 6. P. 360-367.
103. Yao K., Tschudi M., et al. Endothelium-dependent regulation of vascular tone of the porcine ophthalmic artery // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991. Vol. 32. P. 1791-1798.
104. Yoo Y. C., Park K. H. Disc hemorrhages in patients with both normal tension glaucoma and branch retinal vein occlusion in different eyes // *Korean Journal of Ophthalmology*. 2007. Vol. 21, No. 4. P. 222-227.
105. Yuan L., Neufeld A.H. Tumor necrosis factor- α a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head // *Glia*. 2000. Vol. 32. P. 42-50.
106. Zheng L., Gong B., et al. Retinal ischemia and reperfusion causes capillary degeneration: similarities to diabetes // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007. Vol. 48. No. 1. P. 361-367.