



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42>

Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы

Т.Н. Малишевская¹, Д.Г. Губин², И.В. Немцова³, А.С. Власова³, Ю.Е. Филиппова³,
Э.Э. Фарикова⁴, Д.С. Богданова²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

³ ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118/1, Тюмень, 625048, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Цель — проанализировать суточную динамику и параметры циркадианного ритма внутриглазного давления (ЦР ВГД) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (со стабильной и прогрессирующей формами), а также установить хронобиологические закономерности прогрессирования глаукомы в зависимости от характера перестройки суточной динамики ЦР ВГД и температуры тела. **Материал и методы.** В исследование включено 75 пациентов с ПОУГ, из них у 35 пациентов глаукома носила стабильный характер (С-ПОУГ) ($n = 35$), а у 40 — глаукома быстро прогрессировала (П-ПОУГ) ($n = 40$). Группа контроля включала пациентов без признаков ПОУГ ($n = 80$). В качестве критерия прогрессирования ПОУГ использовали индекс потери ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Самоизмерение ВГД осуществлялось в течение 72 ч в 7 контрольных точках (3, 8, 11, 14, 17, 20, 23 ч) с помощью портативного тонометра для индивидуального использования Icare ONE. **Результаты.** Суточная динамика ВГД имела гетерогенный характер: у пациентов с С-ПОУГ пиковые значения приходились преимущественно на утренние часы, в то время как в ночное время определялись минимальные значения этого параметра, а у пациентов с П-ПОУГ пиковые значения ВГД зафиксированы в ночные часы. В двух группах ПОУГ выявлен рост доли нерегулярных колебаний, что отражает снижение процентного вклада ЦР в ЦР ВГД. При этом на фоне ПОУГ происходило изменение фазовых соотношений между ЦР ВГД и ЦР температуры тела. Для проявлений фазовых нарушений ЦР ВГД определено пороговое значение индекса глобальных потерь ГКС по данным ОКТ, которое составило 10–15 %. **Заключение.** Выявлены различия суточной динамики ВГД у пациентов с С-ПОУГ и П-ПОУГ. При этом в двух группах пациентов определены признаки десинхроноза. Индекс глобальных потерь ГКС может быть использован для выявления фазовых нарушений ЦР ВГД.

Ключевые слова: внутриглазное давление; глаукома; десинхроноз; Icare; тонометрия; циркадианные ритмы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Фарикова Э.Э., Богданова Д.С. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 35–42. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42

Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma

Tatiana N. Malishevskaya¹, Denis G. Gubin², Irina V. Nemtsova³, Anastasia S. Vlasova³, Julia E. Filippova³, Elmaz E. Farikova⁴, Diana S. Bogdanova²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaja St., Tyumen, 625048, Russia

⁴ First Pavlov St. Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia
malishevskoff@yandex.ru

Purpose. To analyze the daily dynamics and the parameters of intraocular pressure circadian rhythm (IOP CR) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) (stable and progressive forms) and determine chronobiological regularities of glaucoma progression depending on the patterns of restructuring the daily dynamics of IOP CR and body temperature. **Material and methods.** The study included 75 POAG patients, of which 35 had a stable form (S-POAG) and 40 had a rapidly progressing form (P-POAG). The control group was composed of 80 subjects without POAG. The index of retinal ganglion cell loss measured by optical coherence tomography (OCT) was used as a criterion of POAG progression. IOP was measured by the patients themselves for 72 hours at 7 time points (3 am, 8 am, 11 am, 2 pm, 5 pm, 8 pm, and 11 pm, who used an Icare ONE portable intraocular pressure tonometer for individual use. **Results.** IOP daily dynamics was distributed differently in the different groups. In S-POAG, the peak values were mainly reached in the morning hours, while the minimum values were observed at night. In P-POAG, the peak values of IOP were contrariwise recorded at night. In both POAG groups, an increase of irregular fluctuation share was noted, which indicated a decrease of the CR contribution to the IOP CR. Moreover, in POAG, a change in the phase ratio between the IOP CR and CR of body temperature was observed. For IOP CR phase violation manifestations, the threshold value of GCS global loss index was determined at 10–15% according to OCT data. **Conclusion.** IOP daily dynamics were shown to differ in S-POAG and P-POAG patients. In both groups. Signs of desynchronization were detected. The ganglion retinal cell global loss index can be used to determine phase disturbances of IOP CR.

Keywords: intraocular pressure; glaucoma; desynchronization; Icare; tonometry; circadian rhythm

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., Vlasova A.S., Filippova Ju.E., Farikova E.E., Bogdanova D.S. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (4): 35–42 (In Russian).

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является основной причиной необратимой слепоты в мире [1]. Прогрессирующее повреждение ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и атрофия аксонов при глаукоме могут являться причиной нарушения циркадианных ритмов (ЦР) [2]. По мнению некоторых авторов, ПОУГ является основным офтальмологическим заболеванием, которое оказывает непосредственное влияние на ритмичность циркадианных процессов. Это влияние может быть двояким: непосредственное воздействие из-за дегенерации меланопсинсодержащих ГКС и косвенное влияние за счет социальной изоляции, вызванной слабослышанием и слепотой [3–6]. В настоящее время наиболее научно обоснованными местными факторами риска развития и прогрессирования глаукомы считают повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его неустойчивость в течение суток [7, 8]. Установлено, что повышение ВГД с возрастом происходит даже в здоровых глазах, и его уровень в здоровой популяции составляет 21 мм рт. ст. и выше. Вариабельность циркадных ритмов офтальмотонуса изучали многие отечественные и зарубежные авторы. Доказано, что длительность периодов колебаний ВГД отличается большой индивидуальной изменчивостью. Световой день не имеет решающего значения для формирования ритмов офтальмотонуса, а мезор ВГД можно рассматривать как дополнительный критерий стабилизации ПОУГ [7–9]. Работы последних лет доказали, что нарушение циркадных колебаний ВГД связано с прогрессированием глаукомы [5–11]. У пациентов с ПОУГ повышается суточная вариабельность ВГД [12], причем особое значение имеют ночные вариации ВГД. На всех стадиях сна ВГД является самым высоким во время быстрого сна и прогрессивно уменьшается по мере его углубления [10]. При этом амплитудно-фазовые параметры ЦР ВГД существенно варьируют при различных формах глаукомы [13] и зависят от проводимого лечения [14].

Однако описанные взаимосвязи все еще являются малоизученными. На сегодняшний день результаты изучения суточной динамики и ЦР ВГД остаются противоречивыми, что обуславливает необходимость более целенаправленных и детальных хронобиологических исследований для своевременного выявления риска прогрессирования ПОУГ и выбора эффективной стратегии лечения [15].

ЦЕЛЬ работы — проанализировать суточную динамику и параметры ЦР у пациентов с ПОУГ (со стабильной и прогрессирующей формами) в сопоставлении с группой контроля, а также установить хронобиологические закономерности прогрессирования глаукомы в зависимости от характера перестройки суточной динамики ЦР ВГД и температуры тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 155 пациентов, из них 75 пациентов с ПОУГ и 80 добровольцев соответствующей возрастной группы без глаукомы.

Критериями исключения из исследования являлись терминальная стадия ПОУГ, другие заболевания глаз наследственной или приобретенной природы, нейродегенеративные заболевания и эндокринные нарушения (сахарный диабет, патология щитовидной железы).

Для определения критериев прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ использовали показатель, характеризующий состояние светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии, — САП — MD [16] и динамический показатель комплекса ГКС по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) — индекс глобальной потери объема (GLV) [17]. Динамика зрительных функций принималась за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижении GLV не более 2 % в год, а в остальных случаях процесс считался прогрессирующим. Учитывались данные худшего глаза. В соответствии с динамикой процесса пациенты были разделены на две группы сравнения: со стабильным (С-ПОУГ, n = 35) и прогрессирующим (П-ПОУГ, n = 40) вариантами течения ПОУГ.

Все пациенты с ПОУГ, отобранные для хронобиологического исследования, получали гипотензивные препараты. Для того чтобы группы сравнения были сопоставимы, подбирались пациенты на однотипном лечении приблизительно в равном соотношении.

1-я группа — пациенты, получавшие монотерапию β-адреноблокаторами 2 раза в сутки, с интервалом 12 ч: в 7:00 и 19:00 (тимолола малеат 0,5 %) — 26 % пациентов с С-ПОУГ и 25 % пациентов с П-ПОУГ.

2-я группа — пациенты, получавшие монотерапию аналогами простагландина F_{2α} 1 раз в сутки на ночь в 21:00 (латанопрост 0,005 %, травопрост, тафлупрост 0,0015 %) — по 44 % пациентов в обеих группах сравнения.

3-я группа — пациенты, получавшие комбинированное лечение β-адреноблокаторами + аналогами простагландина F_{2α}: фиксированная комбинация (ксалаком, дуотрав, таптиком 1 раз в сутки на ночь в 21:00) или нефиксированная комбинация (тимолола малеат 0,5 % 2 раза в сутки + латанопрост 0,005 %, или травопрост, или тафлупрост 0,0015 % 1 раз в сутки на ночь в 21:00) — 30 % пациентов с С-ПОУГ и 31 % пациентов с П-ПОУГ.

Суточное измерение ВГД проводилось в течение 72 ч в 7 контрольных точках (3:00, 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00 ± 15 мин) в соответствии с протоколом хронобиологических исследований [18–21].

Самоизмерение ВГД проводилось в вертикальном положении при помощи портативного тонометра индивидуального использования Icare ONE (TA02, Финляндия) после предварительного обучения пациентов технике измерения. В вечерние и ночные часы исследование было проведено без использования источников искусственного освещения в помещении.

Исследование структурно-топографических изменений комплекса ГКС проводили с помощью ОКТ (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Германия). Определяли толщину комплекса ГКС (протокол GCC — Ganglion Cell Complex), показатели уровня фокальных (FLV) и глобальных потерь комплекса ГКС (GLV).

Мониторинг температуры тела осуществлялся с помощью электротермометров Omron (Германия) и ртутных термометров (TVY-120, США).

При помощи косинор-анализа для каждого пациента оценивали мезор, амплитуду колебания, акрофазу и процентный вклад 24-часовых ритмов ВГД и температуры тела. С целью нивелирования межиндивидуальных различий групповых величин ВГД для каждого пациента были представлены данные временных рядов в процентах от индивидуального среднего.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакетах программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 21.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и интерквартильного размаха $Me [25\%; 75\%]$. Для анализа результатов, в зависимости от распределения данных, применяли критерий Манна — Уитни или t-критерий Стьюдента,

критерий Краскела — Уоллиса или дисперсионный анализ с поправкой на множественные сравнения. Различия по качественным признакам оценивали критерием χ^2 (хи-квадрат) или точным критерием Фишера. Применяли корреляционный анализ по Пирсону или Спирмену. Для обработки хронобиологических данных использовался индивидуальный и популяционный (групповой) косинор-анализ, вариационно-статистическая обработка данных по Фишеру — Стьуденту, ANOVA для оценки достоверности различий в величинах амплитуд спектральных гармоник в группах сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы С-ПОУГ и П-ПОУГ были сопоставимы по исходным гендерно-возрастным характеристикам (таблица).

В то же время в ходе исследования выявили достоверные различия в этих группах. Оказалось, что в группе пациентов с П-ПОУГ — самый низкий индекс массы тела (ИМТ), и, хотя возраст сопоставим во всех группах, можно говорить о возможном снижении веса вследствие более выраженного в этой группе пациентов синдрома старческой астении. В группе пациентов с П-ПОУГ был достоверно выше среднесуточный уровень ВГД, что свидетельствует о недостаточной коррекции ВГД при данной схеме терапии в этой группе.

П-ПОУГ наблюдается у пациентов с более ранним хронотипом и негативно сказывается на продолжительности сна. Иными словами, четкий утренний хронотип ассоциирован с прогрессиру-

Таблица. Клинико-хронобиологические характеристики групп сравнения: стабильная первичная открытоугольная глаукома (С-ПОУГ) и прогрессирующая первичная открытоугольная глаукома (П-ПОУГ)

Table. Clinical and chronobiological characteristics of groups: stable primary open-angle glaucoma (S-POAG) and progressive primary open-angle glaucoma (P-POAG)

Признаки Parameters	С-ПОУГ S-POAG n=35 (1)	П-ПОУГ P-POAG n=40 (2)	$p_{1,2}$	Контроль Control n=80 (3)	p_{1-3}	$p_{2,3}$
Возраст, лет Age, years	68,3 62,4; 78,3	69,9 64,5; 79,4		68,8 63,3; 79,1		
Пол, женский, % Sex, female, %	62	61		62		
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,3 22,3; 26,6	20,5 20,4; 25,3	< 0,001	24,4 20,5; 25,3		< 0,001
GLV ГКС, % GLV of GCS, %	6,0 4,1; 7,8	24,3 19,2; 27,5	< 0,001	2,5 1,28; 3,5	< 0,001	< 0,001
ВГД (OD/OS), мм рт. ст. IOP (OD/OS), mm Hg	21,5 16,4; 22,2 19,2; 15,5; 20,3	24,9 21,3; 26,9; 25,2; 22,6; 26,4	< 0,001	17,5 16,8; 17,4; 17,8; 16,3; 18,0	< 0,001	< 0,001
Хронотип Chronotype	60,5 47,0; 74,0	66,2 51,8; 80,7	< 0,001	61,2		< 0,001
Длительность сна, час, минуты Sleep duration, hours, minutes	7,13 6,29; 7,58	6,18 5,22; 7,14	< 0,001	7,50 6,24; 8,02		< 0,001

Примечание. n — количество пациентов; ГКС — ганглиозные клетки сетчатки; ВГД — внутриглазное давление; GLV — индекс глобальных потерь объема ГКС; ИМТ — индекс массы тела, OD — правый глаз; OS — левый глаз.

Note. n — number of patients, BMI — body mass index; GLV — global loss volume, GCS — ganglion cells complex; IOP — intraocular pressure.

ющим течением глаукомы и имеет более неблагоприятное влияние на сон и психоэмоциональный статус пациентов.

По данным ОКТ степень повреждения ГКС (GLV, %) в группе П-ПОУГ была достоверно выше, чем в группе С-ПОУГ и у здоровых добровольцев в группе контроля), у которых даже в отсутствие болезни наблюдали возрастное уменьшение толщины слоя ГКС.

В ходе анализа паттернов суточной динамики ВГД в течение 72-часового периода наблюдения были установлены выраженные отличия между группами сравнения по взаимосвязи группа — время $F(40,8505) = 10,00, p < 0,00001$. В контрольной группе наблюдали отчетливо выраженные и синхронизированные между индивидуумами ритмические колебания с периодом 24 ч и 12 ч (рис. 1).

При ПОУГ, независимо от прогрессирования, наблюдается отчетливый рост общей вариальности (SD) ВГД примерно в 2 раза и менее выраженный рост амплитуды 24-часового ритма (примерно в 1,5 раза) по сравнению с группой контроля. Однако количественный прирост амплитуды 24-часового ритма является лишь производным артефактом от роста SD, так как отношение амплитуд 24-часового и 12-часового ритма к SD при обоих вариантах течения глаукомы существенно ниже, чем в группе контроля, что косвенно свидетельствует о росте хаотичной вариальности ВГД, не связанной ни с суточным ритмом, ни с 12-часовыми ритмическими гармониками.

При использовании метода нивелирования межгрупповых различий средних значений были выявлены еще более отчетливые межгрупповые различия суточной динамики ВГД между группами $F(40,8505) = 34,06, p < 0,00001$ (рис. 2).

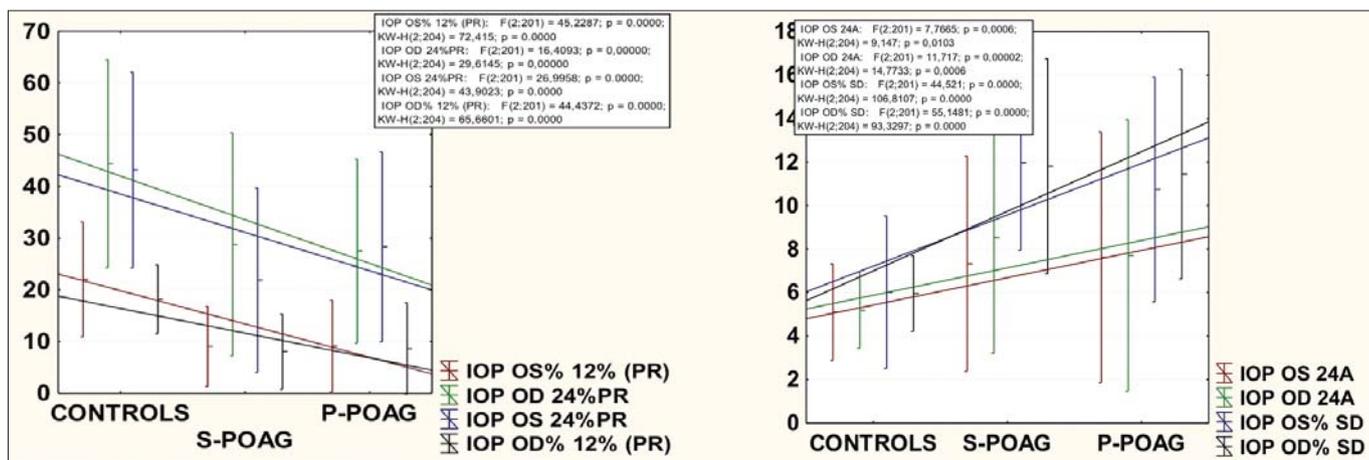


Рис. 1. Фазовые характеристики 24-часового и 12-часового ритмов ВГД в группах сравнения
Fig. 1. Phase characteristics of the 24-hour and 12-hour IOP rhythms in the comparison groups

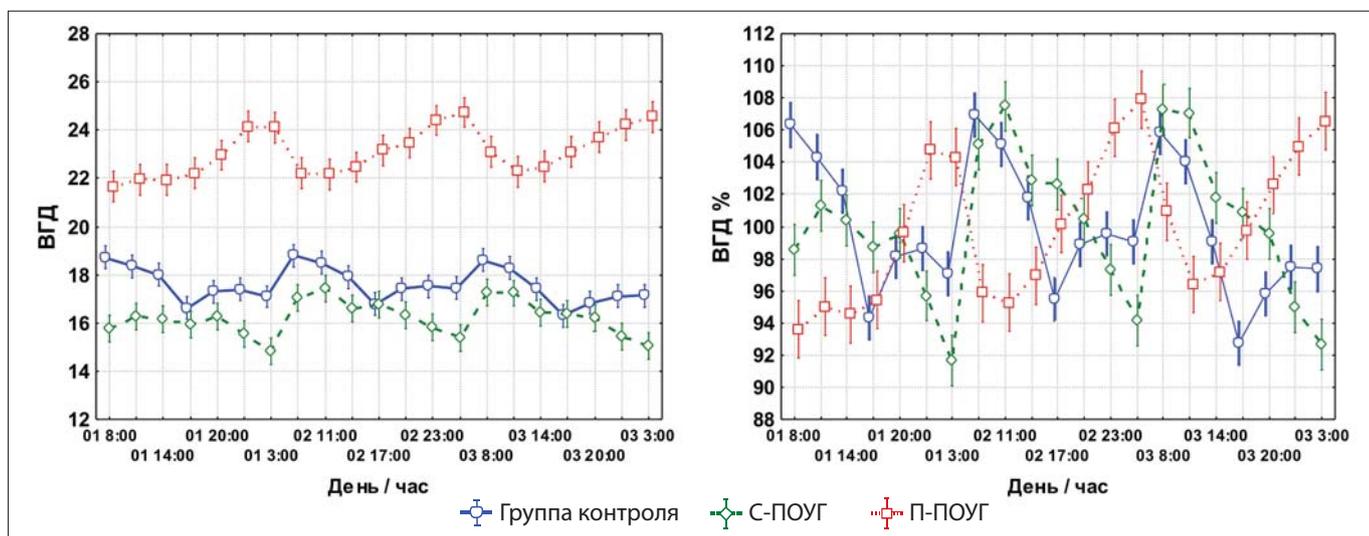


Рис. 2. Суточная динамика ВГД в течение 72-часового наблюдения в 3 группах: данные каждого измерения представлены в мм рт. ст. (слева) и в % от индивидуального среднего (справа)
Fig. 2. Daily intraocular pressure dynamics during 72-hours observation in 3 groups: each measurement data is presented in mmHg (on the left) and as a percentage of the individual mean (on the right)

Рис. 3. Косинор-анализ фазовых характеристик 24-часового и 12-часового ритмов ВГД

Fig. 3. Cosinor analysis of the phase characteristics of the 24-hour and 12-hour IOP rhythms

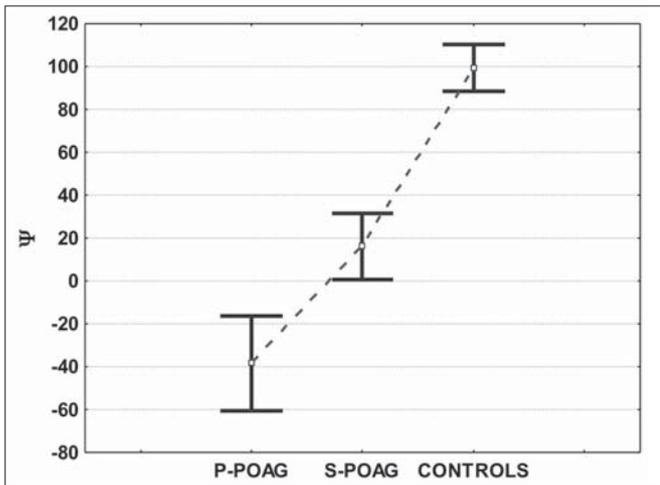
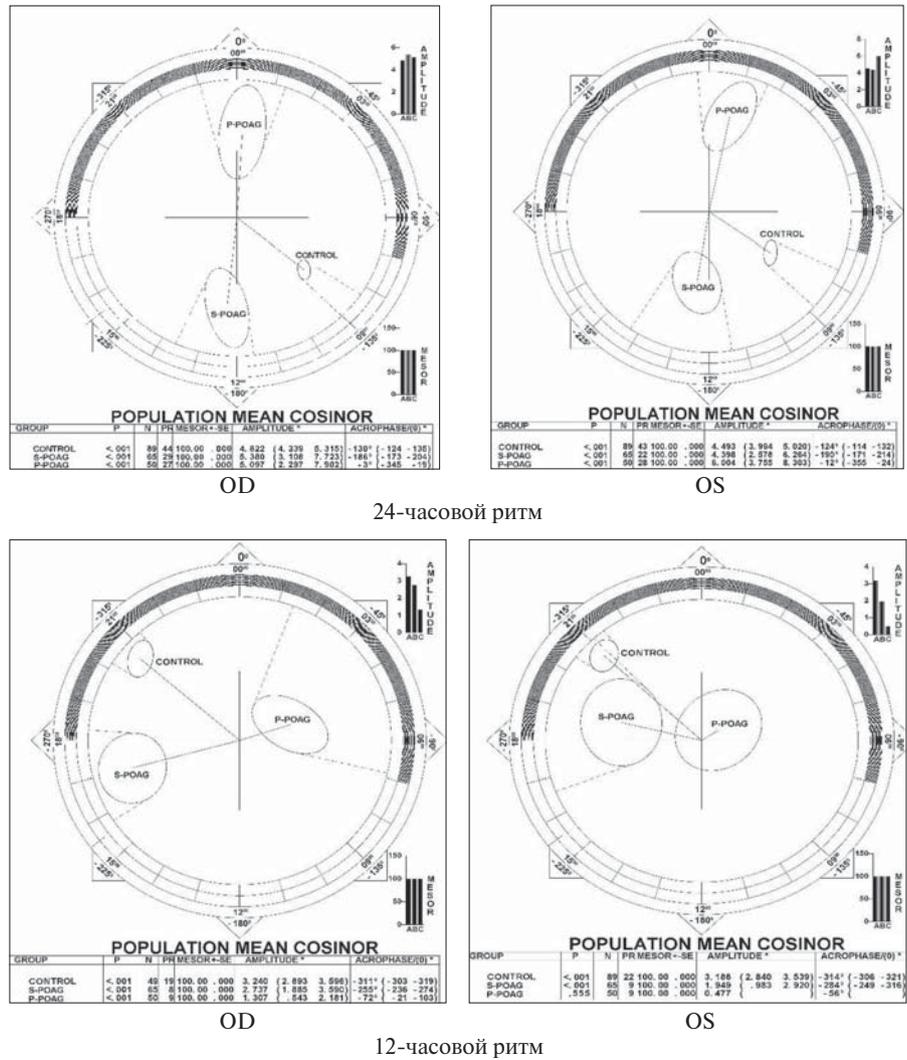


Рис. 4. Прогрессивная внутренняя десинхронизация ЦР ВГД по отношению к маркерному ритму температуры тела в 3 группах

Fig. 4. Progressive internal desynchronization of the CR IOP in relation to the marker rhythm of body temperature in three groups

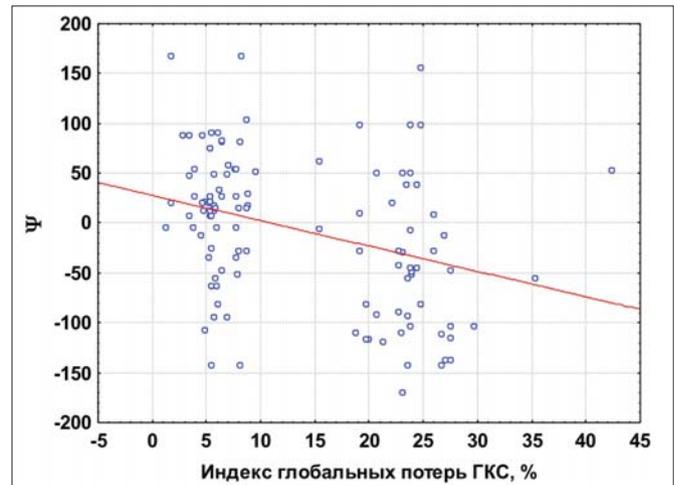


Рис. 5. Проявление внутренней десинхронизации (смещение фазы ЦР ВГД по отношению к фазе маркерного ритма температуры тела; сдвиг фазового угла, градусы) в зависимости от степени повреждения ГКС в объединенной когорте пациентов с С-ПОУГ и П-ПОУГ

Fig. 5. Manifestation of internal desynchronization (displacement of the phase of the CR IOP relative to the phase of the marker rhythm of body temperature; phase angle shift, degrees) depending on the degree of damage to the retinal ganglion cells in the combined cohort of patients with S-POAG and P-POAG

Кроме того, группы различались по амплитудно-фазовым параметрам ЦР ВГД. Для пациентов обеих групп с ПОУГ характерно существенное повышение амплитуды ЦР ВГД (KW-H (2;204) = 15,74; $p = 0,0004$) на фоне снижения процентного вклада (% ритма, KW-H (2;204) = 29,61; $p < 0,00001$). Примечательно, что рост амплитуды ЦР ВГД при ПОУГ вовсе не является отражением усиления ЦР. Напротив, выраженное снижение величины процентного вклада ЦР ВГД в группах С-ПОУГ и П-ПОУГ по сравнению с контролем свидетельствует о снижении структурированности ЦР ВГД, утрате его синусоидального паттерна и усилении доли экстрациркадианной диссеминации (ЭЦД).

Таким образом, имеет место выраженная спектральная трансформация структуры вариабельности формы ЭЦД при ПОУГ по сравнению с контролем.

Фазовые характеристики 24-часового и 12-часового ритмов ВГД при С-ПОУГ и П-ПОУГ кардинально различны и по данным популяционного косинор-анализа П-ПОУГ характеризуются фазовой инверсией обоих ритмов (рис. 3).

Чтобы установить закономерности изменений комплексной временной организации биологических процессов в организме (хроноинфраструктуры) у пациентов с разными вариантами течения глаукомы — стабилизированным и быстро прогрессирующим, исследовали показатель, относительно не связанный общими путями регуляции и маркерный для оценки фазы ЦР, — температуру тела в подмышечной впадине.

В результате исследования выявлены нарастающие изменения внутреннего фазового отношения ЦР ВГД к маркерному ритму температуры тела (ЦР ТТ) (рис. 4). Так, положение фазового угла (γ) — разности фаз ЦР ВГД и ЦР ТТ — проградентно изменяется с развитием и прогрессированием ПОУГ (KW-H (2;204) = 104,5; $p < 0,00001$).

Показатель отклонения фазового угла также коррелировал с величиной глобальных потерь ГКС по данным ОКТ (GLV, %) в объединенной когорте групп ПОУГ: $r = -0,335$; $p = 0,0003$ (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные новые данные о структуре вариабельности и параметрах ЦР ВГД и температуры тела у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ (стабилизированным и быстро прогрессирующим) позволяют установить хронобиологические закономерности прогрессирования ПОУГ, связанные с перестройкой суточной динамики ритма ВГД и температуры тела за счет фазового сдвига на более позднее время. Прогрессивное уменьшение количества и функциональная несостоятельность меланопсиновых ГКС при глаукоме приводят к нарушению световой синхронизации биологических часов с внешними датчиками времени [5, 6, 22, 23] и развитию разнообразных проявлений циркадного десинхроноза [5, 6, 24–26].

Глубокие изменения хроноархитектоники ЦР ВГД могут свидетельствовать о нарушении контроля со стороны центрального осциллятора циркадианной системы (ЦС) и объясняют безуспешность мероприятий по нормализации ЦР ВГД с помощью местного гипотензивного лечения. Фазовая нестабильность ВГД становится причиной невыявления повышенного ВГД в вечерние и ночные часы, недостаточной коррекции офтальмогипертензии в это время и, как следствие, нестабильного агрессивного течения глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования доказывают необходимость суточного измерения ВГД, так как иначе невозможно выявить особенности динамики ВГД в норме и при развитии ПОУГ. Принципиально важным является прогностическая оценка процентного вклада ЦР ВГД на фоне повышения амплитуды и прироста вариабельности колебаний при прогрессировании ПОУГ. Иными словами, развитию и прогрессированию ПОУГ способствуют нарушения ЦР ВГД, изменение его структуры и регулярности. Фазовые изменения маркерного ЦР ТТ при прогрессировании глаукомы служат доказательством нарушения контроля со стороны ЦС и являются проявлением общего признака десинхроноза — гипервариабельной ЭЦД [19, 27]. Определение GLV ГКС по данным ОКТ может служить маркером проявлений фазовых нарушений ЦР ВГД. Остается открытым вопрос о первичности изменений при прогрессировании ПОУГ. Повышение ВГД в ночные часы приводит к гибели ГКС и последующему усугублению внутреннего десинхроноза либо же развитие гипервариабельной ЭЦД способствует трансформации суточного ритма ВГД по ночному типу, провоцируя быстрое прогрессирование глаукомы? Для ответа на эти вопросы требуется проведение целенаправленных исследований возможной роли первичных нарушений молекулярно-генетических факторов биологических часов в патогенезе ПОУГ.

Литература/References

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017; 5 (12): e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Saccà S.C., Corazza P., Gandolfi S., et al. Substances of interest that support glaucoma therapy. *nutrients.* 2019; 11 (2): 239. doi.org/10.3390/nu11020239
3. Gibson E.M., Williams W. P., Kriegsfield L.J. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Experimental Gerontology.* 2009; 44 (1–2): 51–6. doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.007
4. Kripke D.F., Elliott J.A., Youngstedt S.D., Rex K.M. Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *Journal of Circadian Rhythms.* 2007; 5: 4. doi.org/10.1186/1740-3391-5-4
5. Drouyer E., Dkhissi-Benyahya O., Chiquet C., et al. Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE.* 2008; 3 (12): e3931. doi.org/10.1371/journal.pone.0003931
6. Girardin J.-L., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *Journal of Circadian Rhythms.* 2008; 6 (0): 1. doi.org/10.1186/1740-3391-6-1

7. *Lusthaus J.A., Goldberg I.* Investigational and experimental drugs for intraocular pressure reduction in ocular hypertension and glaucoma. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2016; 25 (10): 1201–8. doi.org/10.1080/13543784.2016.1223042
8. *Guy A.H., Wiggs J.L., Turalba A., Pasquale L.R.* Translating the low translaminar cribriform pressure gradient hypothesis into the clinical care of glaucoma. *Seminars in Ophthalmology.* 2016; 31 (1–2): 131–9. doi.org/10.3109/08820538.2015.1114855
9. *Астахов Ю.С., Устинова Е.И., Катинас Г.С. и др.* О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости.* 2008; 1 (2): 7–12. *Astakhov Yu.S., Ustinova E.I., Katinas G.S., et al.* On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation. *Otal'mologicheskie vedomosti.* 2008; 1 (2): 7–12 (in Russian).
10. *Ariel F., Weinreb R.N., Chiquet C., Mansouri K.* 24-h monitoring devices and noctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2016; 55: 108–48. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.07.002
11. *Caprioli J., Coleman A.L.* Intraocular pressure fluctuation. *Ophthalmology.* 2008; 115 (7): 1123–9.e3. doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.031
12. *Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P., et al.* Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmologica.* 2015; 93 (1): e14–e21. doi.org/10.1111/aos.12408
13. *Tan S., Baig N., Hansapinyo L., et al.* Comparison of self-measured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. *PLOS ONE.* 2017; 12 (3): e0173905. doi.org/10.1371/journal.pone.0173905
14. *Itoh Y., Nakamoto K., Horiguchi H., et al.* Twenty-four-hour variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma treated with triple eye drop. *J. of Ophthalmol.* 2017; 2017: 1–6. doi.org/10.1155/2017/4398494
15. *Lozano D.C., Hartwick A.T., Twa M.D.* Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. *Chronobiology International.* 2015; 32 (4): 513–23. doi.org/10.3109/07420528.2015.1008135
16. *Ariel F., Aryal-Charles N., Giraud J.M., et al.* Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma – ProgF study 1. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (8): e615–20. doi.org/10.1111/aos.12788
17. *Bussel I.I., Wollstein G., Schuman J.S.* OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (Suppl2): ii15–ii19. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304326
18. *Gubin D.G., Gubin G.D., Waterhouse J., Weinert D.* The circadian body temperature rhythm in the elderly: Effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiology International.* 2006; 23 (3): 639–58. doi.org/10.1080/07420520600650612
19. *Gubin D., Cornelissen G., Weinert D., et al.* Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD): mechanisms linking aging, disease state and Arctic shiftwork: applications for chronotherapy. *World Heart Journal.* 2013; 5 (4): 285–306.
20. *Gubin D., Weinert D.* Deterioration of temporal order and circadian disruption with age 2: Systemic mechanisms of aging-related circadian disruption and approaches to its correction. *Advances in Gerontology.* 2016; 6 (1): 10–20. doi.org/10.1134/s2079057016010057
21. *Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V., et al.* Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiology International.* 2017; 34 (5): 632–49. doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632
22. *Göz D., Studholme K., Lappi D.A., et al.* Targeted destruction of photosensitive retinal ganglion cells with a saporin conjugate alters the effects of light on mouse circadian rhythms. *PLoS ONE.* 2008; 3 (9): e3153. doi.org/10.1371/journal.pone.0003153
23. *Feigl B., Mattes D., Thomas R., Zele A.J.* Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4362. doi.org/10.3724/sp.j.1260.2011.00387
24. *Guo Z.-Z., Jiang S.-M., Zeng L.-P., et al.* ipRGCs: possible causation accounts for the higher prevalence of sleep disorders in glaucoma patients. *Int. J. of Ophthalmol.* 2017; 10 (7): 1163–7. doi.org/10.18240/ijo.2017.07.22
25. *Lax P., Esquivia G., Fuentes-Broto L., et al.* Age-related changes in photosensitive melanopsin-expressing retinal ganglion cells correlate with circadian rhythm impairments in sighted and blind rats. *Chronobiology International.* 2016; 33 (4): 374–91. doi.org/10.3109/07420528.2016.1151025
26. *Vaze K.M., Sharma V.K.* On the adaptive significance of circadian clocks for their owners. *Chronobiology International.* 2013; 30 (4): 413–33. doi.org/10.3109/07420528.2012.754457
27. *Агаджанян Н.А., Губин Д.Г.* Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня. *Успехи физиологических наук.* 2004; 35 (2): 57–72. *Agadjanyan N.A., Gubin D.G.* Desynchronization: mechanisms of development from molecular to systemic levels. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2004; 35 (2): 57–72 (in Russian).

Поступила: 04.07.2019

Переработана: 12.07.2019

Принята к печати: 09.09.2019

Originally received: 04.07.2019

Final revision: 12.07.2019

Accepted: 09.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д.
14/19, Москва, 105062, Россия

Татьяна Николаевна Малишевская, д-р мед. наук,
врач-офтальмолог

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ул. Одесская, д. 54,
Тюмень, 625023, Россия

Денис Геннадьевич Губин, д-р мед. наук, профессор

Диана Сергеевна Богданова, студентка 6-го курса
ГАОУ ТО «Областной офтальмологический
диспансер», ул. Холодильная, д. 118/1, Тюмень,
625048, Россия

Ирина Владимировна Немцова, врач-офтальмолог

Анастасия Сергеевна Власова, врач-офтальмолог

Юлия Евгеньевна Филиппова, врач-офтальмолог

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого,
д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Эльмаз Эльдаровна Фарикова, врач-офтальмолог

Для контактов: Татьяна Николаевна Малишевская,
malishevskoff@yandex.ru

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye
Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St.,
Moscow, 105062, Russia*

Tatiana N. Malishevskaya, Dr. of Med. Sci.,
ophthalmologist

*Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St.,
Tyumen, 625023, Russia*

Denis G. Gubin, Dr. of Med. Sci., Professor

Diana S. Bogdanova, 6th year student

*Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaja St.,
Tyumen, 625048, Russia*

Irina V. Nemtsova, ophthalmologist

Anastasia S. Vlasova, ophthalmologist

Julia E. Filippova, ophthalmologist

*First Pavlov St. Petersburg State Medical University, 6–8,
L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia*

Elmaz Eldarovna Farikova, ophthalmologist

Contact information: Tatiana N. Malishevskaya,
malishevskoff@yandex.ru