

ка в Республике Башкортостан. Медицинский вестник Башкортостана 2014; 72: 94–7).

4. Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibaev TI. Ultrasonic phacoemulsification based on non-longitudinal vibrations. *Bashkortostan Medical Journal* 2012; 7 (6): 103–7. Russian (Азнабаев Б. М., Мухаммадеев Т. Р., Дибеев Т. И. Ультразвуковая факоэмульсификация на основе непродольных колебаний. *Медицинский вестник Башкортостана* 2012; 7 (6): 103–7).

5. Kopaev SY, Kopaeva VG, Borzenok SA, et al. Epithelial condition of the ciliary body after laser and ultrasonic phacoemulsification: Electron microscopic examination in the experiment: *Post 2. Ophthalmologiya* 2014; (1): 15–8. Russian (Копеев С. Ю., Копеева В. Г., Борзенков С. А. и др. Состояние эпителия цилиарного тела после лазерной и ультразвуковой

факофрагментации: Электронно-микроскопическое исследование в эксперименте. *Сообщение 2. Офтальмохирургия* 2014; (1): 15–8).

6. Mendez A, Manriquez AO. Comparison of Effective Phacoemulsification and Pulsed Vacuum Time for Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery ASCRS Cornea Congress. San Diego, 2015. URL: <https://ascrs.confex.com/ascrs/15am/webprogram/Paper18055.html> (дата обращения: 30.06.2018).

7. Bethke W. New Ways to Skin a Cataract. *Review of ophthalmology* 2014; (10): 26–31.

8. Van Vreeswijk, Pameyer JH. Inducing cataract in postmortem pig eyes for cataract surgery training purposes. *J Cataract Refract Surg* 1998; (24): 17–8.

УДК 617.7–007.681+612.13

Обзор

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ (ОБЗОР)

А. Р. Нугманова — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО; **А. Ш. Загидуллина** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, доцент, кандидат медицинских наук.

MAIN MARKERS OF VASCULAR ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA (REVIEW)

A. R. Nugmanova — *Bashkir State Medical University, Graduate student of Department of Ophthalmology with the Course of Institute of Additional Professional Education*; **A. Sh. Zagidullina** — *Bashkir State Medical University, Associate Professor of Department of Ophthalmology with the Course of Institute of Additional Professional Education, PhD.*

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Нугманова А. Р., Загидуллина А. Ш. Основные маркеры дисфункции сосудистого эндотелия при первичной открытоугольной глаукоме (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 820–824.

В обзоре представлены современные литературные данные о функциях сосудистого эндотелия, его роли в патогенезе сосудистых патологий, а также основных маркерах его дисфункции. Сосудистый эндотелий играет роль в развитии тромбоза, ангиогенеза, ремоделирования сосудистой стенки, участвует в регуляции вазотонуса, локальных процессов гемостаза, пролиферации. Приведены результаты клинических исследований функциональной активности эндотелия, нарушения которой могут сопутствовать первичной открытоугольной глаукоме и способствовать прогрессированию глаукомной оптической нейропатии.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, маркеры дисфункции эндотелия.

Nugmanova AR, Zagidullina ASH. Main markers of vascular endothelium dysfunction in primary open-angle glaucoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (4): 820–824.

The review presents current literature data on the functions of the vascular endothelium, its role in the pathogenesis of vascular pathologies, as well as the main markers of its dysfunction. Vascular endothelium plays a role in the development of thrombosis, angiogenesis, remodeling of the vascular wall. It is involved in the regulation of vascular tone, local hemostasis, proliferation. The results of clinical studies of the endothelium capacity, which disorders may accompany primary open-angle glaucoma and contribute to the progression of glaucomatous optic neuropathy, are presented here.

Key words: vascular endothelium, primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, markers of endothelium dysfunction.

Эндотелий выстилает внутреннюю поверхность сосудов, тем самым создает механический барьер между потоком крови и сосудистой стенкой, представляет собой активный однослойный ряд клеток. В настоящее время известно о ряде влияющих возможностей сосудистого эндотелия. Он не только является барьером, но и играет важную роль во множестве процессов в организме, осуществляя аутокринные, паракринные и эндокринные функции [1–3]. По данным литературы, впервые функциональная активность сосудистого эндотелия была доказана R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki в результате экспери-

ментальных работ на кроликах, опубликованных в журнале «Nature» во второй половине прошлого века. Учеными была обнаружена роль оксида азота (NO) в формировании недостаточной эндотелий-зависимой вазодилатации аорты *in vivo* [4]. Эндотелиальный покров сосудов, будучи активной метаболической системой, принимает непосредственное участие в модулировании тонуса сосудов, защите сосудистой стенки от возможного негативного влияния циркулирующих клеток и субстанций, гемостазе, в формировании внеклеточного матрикса, осуществляет регуляцию воспалительной реакции, врожденного и адаптивного иммунитета, а также играет важную роль в регуляции роста сосудов [5]. Сосудистый эндотелий участвует в патогенезе многих заболеваний

Ответственный автор — Нугманова Альбина Ринатовна
Тел.: +7 (917) 8099995
E-mail: nugmanova_ar@mail.ru

за счет регуляции эндотелий-зависимого вазотонуса, а также его роль связана с участием в процессах атерогенеза, образования тромбоцитарно-эндотелиальных молекул адгезии, ангиогенеза и др. [6, 7]. Биологически активные вещества образуются в эндотелии с различной скоростью в зависимости от их структуры, разделяются по направленности их секреции (внутриклеточная или внеклеточная), а также в зависимости от постоянства поступления в кровь с учетом стимуляции и повреждения эндотелия. В норме в эндотелии непрерывно вырабатываются вазоактивные вещества, создавая динамический баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, обеспечивающими регуляцию сосудистого тонуса. Постоянное высвобождение NO для поддержания адекватного просвета сосудов обеспечивает состояние дилатации и неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови [8].

Среди веществ эндотелиального происхождения выделяют следующие группы: 1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии (оксид азота — NO, простагландин); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции и активации (фактор фон Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена); 3) факторы, образующиеся при активации эндотелия (эндотелин-1 (ET-1), E-селектин, молекулы межклеточной адгезии и др.); 4) факторы, вырабатываемые и накапливаемые в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C) и др. Эндотелий, поддерживая сосудистый гомеостаз в организме, подвергается воздействиям повреждающих факторов, в результате которых он активируется и вовлекается в патогенез многих патологических состояний организма [8]. Гемодинамические факторы (скорость сдвига, давление), газовый состав крови, гормоны и медиаторы (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, тромбин, эндотоксины и др.) оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия [9]. Нарушение равновесия в выработке различных биологически активных веществ, формирующих адекватное течение всех эндотелий-зависимых процессов характеризует эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Наибольшее значение в ее развитии оказывают недостаточное образование NO и увеличенная продукция эндотелина-1 (ET-1), что приводит к запуску механизма: сужение просвета сосудов, сопровождающееся увеличением супероксид-аниона вследствие оксидативного стресса, активацией провоспалительных цитокинов, агрегацией тромбоцитов и развитием ишемии [10–12]. Данные процессы могут являться самостоятельной причиной дисциркуляции в органе вследствие ангиоспазма или тромбоза сосудов, но также и нарушения локального кровотока (ишемия, нарушения венозного оттока) могут спровоцировать дисфункцию сосудистого эндотелия. ЭД отводится роль универсального неспецифического звена в патогенезе многих патологических состояний организма, в первую очередь сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3, 9, 13, 14].

Оценить нарушения функции эндотелия при заболеваниях возможно путем проведения исследований, направленных на определение в крови веществ эндотелиального происхождения либо факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых связан с выраженностью ЭД. К факторам риска повреждения относят гиперхолестеринемия, гипергомоцисте-

инемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8 и др.) [15]. Определенные количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме, которые являются прямым маркером сосудистого повреждения и ремоделирования внутренней стенки сосудов, также свидетельствует о выраженности ЭД. Биологические параметры в количественной оценке, являющиеся индикаторами нормы, патологии и определяющие результат лекарственной коррекции, называются биомаркерами [16–19].

Дисфункция сосудистого эндотелия является фактором ремоделирования периферических артерий, предиктором клинической манифестации артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения артерий [20–22].

Наряду с применением биохимических методов определения показателей ЭД проводят функциональные пробы для оценки вазомоторной функции эндотелия (исследования эндотелий-зависимой вазодилатации, жесткости сосудистой стенки и распространения пульсовой волны, фотоплетизмографии) [9, 23].

Безусловно, одной из значимых медико-социальных проблем современной офтальмологии является увеличение числа лиц с диагнозом «глаукома» — заболеванием, занимающим ведущее место среди причин слабо зрения и слепоты во всем мире, приносящим высокий уровень экономического ущерба [24–28]. К 2020 г. прогнозируется повышение распространенности заболевания в мире до 79,6 млн [29]. Снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) патогенетически оправдано с целью предупреждения прогрессирования заболевания и развития глаукомной оптической нейрооптикопатии (ГОН). Тем не менее в отдельных случаях при нормализованном уровне ВГД продолжается прогрессирование ГОН. Перспективно изучение причин прогрессирования глаукомного процесса, сопровождающегося ухудшением зрительных функций при достижении целевого уровня ВГД. Зачастую нестабилизированному течению глаукомы при компенсированном уровне ВГД сопутствуют гемодинамические нарушения регионарного кровообращения органа зрения, особенно при имеющихся сосудистых патологиях системного генеза [23, 30]. На развитие и прогрессирование ГОН влияет множество негативных факторов, участвующих в регуляции глазного кровотока, перфузии и, возможно, в патогенезе глаукомы в целом, среди этих факторов выделяют ишемию, системную дисциркуляцию, воспаление и повышение уровня ET-1 [10].

Результаты, представленные Малишевской Т. Н. с соавт., демонстрируют более выраженную ЭД у лиц, страдающих ПОУГ, в сравнении с сопоставимой по возрасту группой контроля без глаукомы. При этом в группе пациентов с ПОУГ исследователи выявили усиленную сосудосуживающую активность эндотелия, связанную с дисбалансом уровня медиаторов, влияющих на вазотонус, а также с изменением чувствительности внутреннего слоя сосудов к этим медиаторам, что, по мнению авторов, явилось причиной более глубокой ишемии структур глаза, сопровождающей оптиконейропатию при глаукоме [23]. Уменьшение выработки NO, характерное для ЭД, определяет нарушение равновесия сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ, с конечным снижением местного кровотока. Вследствие снижения содержания уровня NO происходит спазм задних коротких ци-

лиарных артерий, кровоснабжающих диск зрительно-го нерва (ДЗН), что также приводит к ишемии тканей и, как следствие, прогрессированию ГОН [10]. Установлено, что недостаточность NO сопровождается значительным снижением перфузионного давления, ишемией и гибелью слоя нервных волокон сетчатки [31]. Lie et al. определили связь патологических изменений в ДЗН при ПОУГ с выявляемой повышенной концентрацией индуцированной изоформы синтазы оксида азота (iNOS) в астроцитах решетчатой мембраны. В этом же исследовании авторы определили, что высокие концентрации NO оказывают нейрореструктивное действие на аксоны ганглиозных клеток сетчатки [32]. iNOS определяется только при патологии, является индуцированной и под влиянием цитокинов высокого уровня ВГД синтезирует избыточное количество NO с образованием токсичного пероксинитрита, вызывая повреждение и гибель аксонов ганглиозных клеток. Таким образом, фактор некроза опухоли, стимулируя iNOS, оказывает непрямо неблагоприятное воздействие на течение ГОН, а кроме этого, имеет и прямое нейродегенеративное влияние на аксоны ганглиозных клеток [10].

Н. И. Курышевой с соавт. (2015) проведено динамическое наблюдение пациентов с ПОУГ при различном уровне маркера дисфункции сосудистого эндотелия — фактора Виллебранда (ФВ) [33]. Уровень ФВ в плазме крови определили у 67 больных с открытоугольной глаукомой повышенного давления (ГПД), у 41 пациента с глаукомой нормального давления (ГНД) и у 38 соматически здоровых лиц контрольной группы. Выявлено повышение уровня ФВ при ГПД (до $113,3 \pm 24,3\%$, $p=0,009$) и при ГНД (до $106,9 \pm 21,0\%$, $p=0,012$) в сравнении с группой контроля ($93,9 \pm 17,1\%$). Среди обследованных не выявлено прогрессирования ГОН в группе лиц с нормальным уровнем ФВ за период наблюдения (36 месяцев). У пациентов с компенсированным уровнем ФВ на фоне лечения через 6 месяцев получено достоверное улучшение показателей светочувствительности сетчатки при периметрии. В группе лиц с повышенным уровнем ФВ выявлены достоверные изменения показателей через 36 месяцев: ухудшение параметров светочувствительности сетчатки, увеличение соотношения экскавация/диаметр ДЗН по данным оптической когерентной томографии (с $0,6 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,2$, $p=0,041$), уменьшение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, а также уменьшение средней толщины комплекса ганглиозных клеток с $74,5 \pm 5,6$ до $70,9 \pm 5,4$ мкм ($p=0,048$), изменение объема факальных потерь с $4,2 \pm 1,1$ до $5,5 \pm 1,1\%$ ($p=0,041$) и объема глобальных потерь с $17,2 \pm 3,1$ до $18,4 \pm 3,1\%$ ($p=0,043$).

Исследователями также проведена оценка кровотока в центральной артерии сетчатки, задних коротких и длинных цилиарных артериях. Методом цветного доплеровского картирования с импульсной доплерографией определено уменьшение скоростных показателей и увеличение индексов резистентности и периферического сопротивления в исследуемых сосудах у лиц с повышенным уровнем ФВ. Полученные данные, по мнению группы исследователей, могут подтверждать влияние системной ЭД на регуляцию местного кровообращения и характер течения открытоугольной глаукомы [33, 34]. Эти результаты согласуются с данными, представленными в ходе изучения ЭД у кроликов при экспериментальной глаукоме, индуцированной хроническим адреналиновым стрессом. Выявлено высокое содержание

ФВ в крови кроликов при глаукоме, повышение ET-1, снижение NO, а также изучили соотношение последних показателей в динамике [35].

Повышение уровня ФВ в крови с моделью глаукомы подтверждает данные о значительном повреждении эндотелия при его активации. Тем самым подтверждается значимость ЭД в патогенезе ПОУГ [10, 36].

Обсуждается связь повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) и прогрессирования ГОН. Имеются данные о выраженном токсическом эффекте ГЦ: при его окислении в плазме высвобождаются радикалы в большом количестве, содержащие активный кислород, в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, непосредственно повреждающие эндотелиальные клетки. По описанному механизму повреждается эндотелий с последующим угнетением синтеза NO, снижается выработка простаглицина. Так запускается каскад событий, приводящих к развитию тромбоваскулярной патологии [37]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска эндотелиальной дисфункции [3, 22]. О взаимосвязи высокого ГЦ со многими глазными заболеваниями, в числе которых глаукома, говорится в работах Т.А. Ajith. Молекулярный механизм, лежащий в основе сосудистого поражения при глазных заболеваниях, заключается в нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия, апоптозе ганглиозных клеток сетчатки, изменениях внеклеточного матрикса, подавлении ферментативной активности лизилоксидазы и окислительном стрессе [38]. В результате изучения уровня ГЦ у пациентов с глаукомой получены статистически значимые данные, свидетельствующие о связи гипергомоцистеинемии и псевдоэксфолиативной глаукомы [39]. Влияние гипергомоцистеинемии на течение глаукомного процесса, особенности метаболизма и способы ее регуляции обсуждаются в работе А. Junemann [40]. Влияние ГЦ на эндотелиальные клетки сосудов описывается в результатах зарубежных исследований. По данным Kil J. S. (2016) с соавт., повышенный уровень ГЦ причастен к повреждению эндотелиальных клеток и может вызывать гомоцистеин-индуцированный апоптоз, по результатам исследования *in vitro* [41]. Li J. (2016) с соавторами также *in vitro* доказали, что гипергомоцистеинемия приводит к значительному повреждению эндотелия по сравнению с контрольной группой [42]. В Nemanth Kumar в экспериментальном исследовании доказал, что высокий ГЦ приводит к развитию изменений сосудистой реактивности и развитию ЭД у крыс [43]. Неблагоприятное воздействие ГЦ на ганглиозные клетки сетчатки, приводящее к гибели нейронов, доказано в исследованиях S. Navneet с соавт., при этом авторы полагают, что клетки Мюллера обладают нейрорепроторным эффектом в ответ на гипергомоцистеинемию [44]. ГЦ способен оказывать влияние на образование NO, снижая чувствительность тканей к данному веществу, т.е. гипергомоцистеинемия приводит к снижению биологической доступности и ингибированию эффектов NO. Возникает замкнутый круг патологических процессов, которые способствуют формированию ЭД, а также, в свою очередь, развитию и прогрессированию различных заболеваний. Таким образом, в условиях гипергомоцистеинемии происходит снижение синтеза важнейшего фактора вазодилатации и защиты эндотелия — NO, а также увеличивается скорость синтеза вазоконстриктора ET-1, обладающего прямыми кардиальными эффектами, что способствует более выраженному повреж-

дению эндотелия сосудов и увеличению тяжести ЭД [45, 46]. Повышенное содержание ET-1 в плазме крови у пациентов с ПОУГ и ГНД представлено в результатах некоторых работ, в том числе с применением нагрузочных проб [47–49].

ЭД предшествует развитию клинических проявлений многих заболеваний, поэтому исследование состояния эндотелия уже на ранних стадиях заболеваний имеет диагностическое и прогностическое значение [7, 22, 50]. ЭД является одним из универсальных звеньев патогенеза широко распространенных сосудистых и метаболических заболеваний. Нарушения функции сопровождаются изменением маркеров (NO, ET-1, ГЦ, ангиотензин-II, ЦЭК, колептин и др.). Вопрос поиска универсальных маркеров ЭД остается открытым в связи с труднодоступностью проведенных исследований по определению маркеров ЭД в ежедневной врачебной практике, а диагностическая ценность не всегда однозначна [22]. В связи с этим сохраняется актуальность разработки адекватных методов оценки функционирования эндотелия, проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них в клинике для выявления ранних, доклинических признаков эндотелиальной дисфункции, а также контроля адекватности проводимого лечения. Одним из принципиальных подходов в этом процессе является определение в крови уровней потенциальных маркеров ЭД [5]. В соответствии с современной направленностью медицины на профилактику возникновения и развития заболеваний поиск маркеров уже развитой ГОН и способов прогнозирования ее развития у пациентов с начальными проявлениями глаукомы является актуальной задачей. Таким образом, определение наиболее значимых предикторов сосудистых осложнений глаукомы среди маркеров повреждения сосудистого эндотелия представляет научный интерес.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — А. Р. Нугманова, А. Ш. Загидуллина; утверждение рукописи для публикации — А. Ш. Загидуллина.

References (Литература)

- Dorofienko NN. The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms for changing its activity (literature review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (68): 107–16. Russian (Дорофиевко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2018; (68): 107–16).
- Kuryshcheva NI. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: physiological and pathophysiological rationale: Part 2. *Russian journal of glaucoma* 2017; 16 (4): 98–109. Russian (Курьшчева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: физиологическое и патофизиологическое обоснование: Часть 2. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16 (4): 98–109).
- Stepanova TV, Ivanov AN, Popykhova EB, et al. Endothelial dysfunction and its markers. *Eurasian scientific association* 2018; 2 (45): 120–3. Russian (Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры. *Евразийское научное объединение* 2018; 2 (45): 120–3).
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288 (5789): 373–6.
- Vyunitskaya LV. Endothelial dysfunction markers. *Laboratory diagnostics: Eastern Europe* 2015; 3–4 (15-16): 37–51. Russian (Вьюницкая Л.В. Маркеры дисфункции эндотелия. *Лабораторная диагностика: Восточная Европа* 2015; 3–4 (15-16): 37–51).
- Pokrovskaya TG. Role pharmacology correction of L-arginine/NO pathway in nitric oxide deficiency modelling. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2008; (4): 122–5. Russian (Покровская Т.Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинаина/NO при моделировании дефицита оксида азота. *Кубанский научный медицинский вестник* 2008; (4): 122–5).
- Daiber A, Steven S, Webe A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharm* 2017; (174): 1591–619.
- Ziganshina MM, Sergunina OA, Nikolaeva MA, et al. Anti-endothelial antibodies — the tip of the iceberg: what is down? *Uspekhi sovremennoy biologii* 2017; 137 (3): 288–99. Russian (Зиганшина М.М., Сергунина О.А., Николаева М.А. и др. Антиэндотелиальные антитела — вершина айсберга: что находится внизу? *Успехи современной биологии* 2017; 137 (3): 288–99).
- Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 16 (1): 4–15. Russian (Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2017; 16 (1): 4–15).
- Astakhov YS, Tultseva SN, Titarenko AI. The role of endothelium dysfunction in the pathogenesis of vascular ocular diseases. *Regional blood circulation and microcirculation* 2016; 15 (60): 5–16. Russian (Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Титаренко А.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2016; 15 (60): 5–16).
- Petrishchev NN. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction Saint Petersburg: SPbGMU, 2002; 184 p. Russian (Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ 2002; 184 с.)
- Angelini F, Pagano F, Bordin A. The Impact of Environmental Factors in Influencing Epigenetics Related to Oxidative States in the Cardiovascular System. *Oxid Med Cell Longev* 2017; (2017): 2712751.
- Vorob'eva EN, Vorob'ev RI, Sharlaeva EA, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica* 2016; 2 (1): 21–40. Russian (Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica* 2016; 2 (1): 21–40).
- Fateeva VV, Vorob'eva OV. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; (4): 107–111. Russian (Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2017; (4): 107–111).
- Petrishchev NN, Vasina LV, Sapegin AA. Diagnostic value of the determination of endothelial damage factors for assessing the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya bol'nitsa* 2015; 1 (11): 41–5. Russian (Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А. и др. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница* 2015; 1 (11): 41–5).
- Krasnikov AV, Shabalina AA, Shvedkov VV, et al. Diagnosis of endothelial dysfunction in migraine. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2018; (17): 45a–45b. Russian (Красников А.В., Шабалина А.А., Шведков В.В. и др. Диагностика дисфункции эндотелия при мигрени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2018; (17): 45a–45b).
- Fedin AI, Starykh EV, Baranova OA, et al. Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Chronic Cerebral Ischemia and Internal Carotid Artery Stenosis. *Lechebnoe delo* 2018; (1): 66–71. Russian (Федин А.И., Старых Е.В., Баранова О.А. и др. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий. *Лечебное дело* 2018; (1): 66–71).
- Feoktistova VS, Vavilova TV, Sirotkina OV, et al. The new approach to evaluation of dysfunction of endothelium: detection of number of circulating endothelium cells using flow cytometry technique. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2015; 60 (4): 23–39. Russian (Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина

- на О. В. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60 (4): 23–39.
19. Li C, Wu Q, Liu B, et al. Detection and Validation of Circulating Endothelial Cells, a Blood-based Diagnostic Marker of Acute Myocardial Infarction. PLoS ONE. 2013; 8 (3): e58478.
20. Dausheva AH. Endotelial markers in comorbid pathology. In: Materialy VII s'ezda kardiologov Sibirskogo federal'nogo okruga sovместно s VII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsiyey. Omsk, 2017; p. 39–40. Russian (Даушева А. Х. Эндотелиальные маркеры при коморбидной патологии. В кн: Сб. матер. VII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией. Омск, 2017; с. 39–40).
21. Puntmann VO. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. Postgrad Med J 2009; 85 (1008): 538–45.
22. Afonasyeva TM. Endothelial dysfunction: The availability of early diagnosis. Health & Education Millennium 2016; 18 (11): 101–4. Russian (Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция: Возможности ранней диагностики. Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18 (11): 101–4).
23. Malishevskaya TN, Astakhov SYu. Reactance of vascular endothelium at elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically growing old people depending on expressiveness of endothelium dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation 2016; 15 (60): 59–67. Russian (Малишевская Т. Н., Астахов С. Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2016; 15 (60): 59–67).
24. Chernykh VV, Bgatova NP. Lymphatic structures of the eye and uveolymphatic (metabolic) pathway of intraocular fluid outflow: Part 1. Russian journal of glaucoma 2018; 17 (1): 3–13. Russian (Черных В. В., Бгатовая Н. П. Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости: Часть 1. Национальный журнал глаукома 2018; 17 (1): 3–13).
25. Egorov EA, Kuroyedov AV. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia: Results of a multicentre open retrospective study (Part 2). RMJ Clinical ophthalmology 2012; (1): 19–23. Russian (Егоров Е. А., Куроедов А. В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии: Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). РМЖ Клиническая офтальмология 2012; (1): 19–23).
26. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, et al. Vision Loss Expert Group. Global prevalence of visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990–2010. Ophthalmology 2013; (120): 2377–84.
27. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2014; (121): 2081–90.
28. Muratov S, Podbielski DW, Jack SM. Preference-based diseasespecific health-related quality of life instrument for glaucoma: a mixed methods study protocol. BMJ Open 2016; 8 (6): e012732.
29. Quigley H, Broman A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90 (3): 262–7.
30. Elichev VP, Kozlova IV, Makarova AS, et al. Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. Glaucoma 2013; 3 (1): 20–3. Russian (Еричев В. П., Козлова И. В., Макарова А. С. и др. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. Глаукома 2013; 3 (1): 20–3).
31. Kang JH, Wiggs JL, Rosner BA. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Variants and Primary Open-Angle Glaucoma: Interactions with Hypertension, Alcohol, and Cigarette Smoking. Arch Ophthalmol 2011; 129 (6): 773–80.
32. Liu CH, Su WW, Shie SS, et al. Association between peripheral vascular endothelial function and progression of open-angle glaucoma. Medicine 2016; 95 (10): 1–5, e3055.
33. Kuryshcheva NI, Irtegorova EYu, Yasamanova AN, et al. Endothelial dysfunction and platelet hemostasis in primary open-angle glaucoma. Russian journal of glaucoma 2015; 14 (1): 27–36. Russian (Курышева Н. И., Иртегорова Е. Ю., Ясаманова А. Н. и др. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома 2015; 14 (1): 27–36).
34. Kuryshcheva NI, Irtegorova EYu, Yasamanova AN. The role of endothelial dysfunction in glaucomatous optic neuropathy progression. Russian Ophthalmological Journal 2015; 8 (2): 34–9. Russian (Курышева Н. И., Иртегорова Е. Ю., Ясаманова А. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал 2015; 8 (2): 34–9).
35. Pasechnikova NV, Mikheyteva IN, Elskiy VN. Endothelium regulation problems in pathogenesis of primary glaucoma. Russian journal of glaucoma 2014; 13 (4): 5–12. Russian (Пасечникова Н. В., Михайцева И. Н., Ельский В. Н. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы. Национальный журнал глаукома 2014; 13 (4): 5–12).
36. Korsakova NV. The primary open-angle glaucoma: modern theory of development (literature review). Advances in Gerontology 2018; 31 (1): 95–102. Russian (Корсакова Н. В. Первичная открытоугольная глаукома: современные теории развития (обзор литературы). Успехи геронтологии 2018; 31 (1): 95–102).
37. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. Curr Med Chem 2014; 21 (32): 3662–72.
38. Ajith TA. Ranimenonb Homocysteine in ocular diseases. Clinica Chimica Acta 2015; 450: 316–21.
39. Turgut B, Kaya M, Arslan S. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. Clin Interv Aging 2010; 5: 133–9.
40. Junemann A, Rejda R, Hohberger B. Significance of Homocysteine in Glaucoma 2018; 235 (2): 163–74.
41. Kil JS, Jeong SO, Chung HT, et al. Piceatannol attenuates homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and endothelial cell damage via heme oxygenase-1 expression. Amino Acids 2016; 49 (4): 735–45.
42. Li J, Luo M, Xie N, et al. Curcumin protects endothelial cells against homocysteine induced injury through inhibiting inflammation. Am J Transl Res 2016; 15 (11): 4598–604.
43. Hemanth KB, Reddy R. Effects of fisetin on hyperhomocysteinemia-induced experimental endothelial dysfunction and vascular dementia. Physiol Pharmacol 2017; 95 (1): 32–42.
44. Cui X, Navneet S, Wang J, et al. Analysis of MTHFR, CBS, glutathione, taurine, and hydrogen sulfide levels in retinas of hyperhomocysteinemic mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017 (58): 1954–1963.
45. Lipnitskaya EA, Polunina EA, Kuz'michev BYu, et al. Homocysteine and Cardiovascular Pathology. Astrakhan: AGMU, 2017; 55 p. Russian (Липницкая Е. А., Полунина Е. А., Кузмичев Б. Ю. и др. Гомоцистеин и сердечно-сосудистая патология. Астрахань: АГМУ, 2017; 55 с.).
46. Zhongjian C, Xiaofeng Y, Hypertens C, et al. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. Curr Hypertens Rev 2009; 1 (5): 158–65.
47. Resch H, Garhofer G, Fuchsjager-Mayri G, et al. Endothelial dysfunction in glaucoma. Acta Ophthalmol 2009; (87): 4–12.
48. Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, et al. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. Life Sc 2012; 91 (13-14): 699–702.
49. Terelak BB, Czechowicz JK. Investigation into the vasospastic mechanisms in the pathogenesis of glaucomatous neuropathy. Klin Oczn. 2011; 113 (7-9): 201–8.
50. Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. Kazanskii medicinskii zhurnal 2015; 96 (4): 659–65. Russian (Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96 (4): 659–65).