

Новые факторы, определяющие вариабельность циркадианных ритмов офтальмотонуса и показателя перфузионного давления у больных глаукомой



Н. А. Баранова



А. В. Куроедов



Ю. В. Овчинников

ФНУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П. В. Мандрыка» Министерства Обороны Российской Федерации, ул. Большая Оленья, 8А, Москва, 107014, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016; 13 (1): 20–24

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, что обусловлено местными гидромеханическими нарушениями. Вместе с тем, не прекращается изучение других факторов, влияющих на изменения уровней офтальмотонуса. Например, было установлено, что свет является одним из самых главных факторов, влияющих на интенсивность циклических колебаний различных биологических процессов, в том числе, и колебаний уровня ВГД. В то же время, глаукома может приводить к различным нарушениям сна по причине несоответствия между циклами «сон-бодрствование». Одной из причин этого является гибель ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Такие повреждения опосредованно приводят к снижению выработки меланопсина – зрительного пигмента, который находится в сетчатке, но не принимает участие в зрительном процессе, однако обеспечивает реализацию циркадианных ритмов «сон-бодрствование» и опосредованно влияет на супрессию эпифизарного мелатонина. Вероятнее всего, мелатонин играет защитную роль при возникновении и прогрессировании глаукомы, защищая клетки сетчатки от воздействия свободных радикалов и оказывая непосредственное влияние на уровень ВГД. Изменение уровня офтальмотонуса и, в частности, его понижение, происходит под влиянием мелатонина. В связи с этим, глаукома, как заболевание, при котором происходит гибель клеток сетчатки, в том числе, и вырабатывающих меланопсин, дает возможность для изучения нарушений циклических ритмов. Мелатонин также действует и на такие доказанные факторы риска и прогрессирования глаукомы, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Опубликованы отдельные результаты о применении агонистов мелатонина в эксперименте и клинической практике. Так, при их использовании, помимо местного и системного гипотензивного действия, нормализуется сон пациентов. Данные о влиянии мелатонина на прямое и косвенное снижение уровня офтальмотонуса, а также его нейропротекторное действие и уменьшение проявления депрессии может быть в дальнейшем использовано при комплексном лечении пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, мелатонин, меланопсин, внутриглазное давление, циркадианные ритмы, перфузионное давление

Формат цитирования: Н. А. Баранова, А. В. Куроедов, Ю. В. Овчинников. Новые факторы, определяющие вариабельность циркадианных ритмов офтальмотонуса, и показателя перфузионного давления у больных глаукомой. Офтальмология. 2016;13 (1): 20-24 doi: 10.18008/1816-5095-2016-20-24

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

Конфликт интересов отсутствует

ENGLISH

The new factors defining variability of circadian's rhythms of intraocular and perfusion pressure of glaucoma patients

N. A. Baranova, A. V. Kuroyedov, Yu. V. Ovchinnikov

Mandryka Clinical Research and Training Medical Center 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014

SUMMARY

Currently, the most scientifically based local risk and progressive factors are elevated levels of intraocular pressure and its instability during the day, caused by local hydromechanical disturbances. However, the other factors affecting the circadian changes of intraocular pressure levels are still evaluated. It was found that light is one of the most important factors affecting the intensity of the cyclical fluctuations of various biological processes, including, and fluctuations of intraocular pressure. At the same time, glaucoma can lead to a variety of sleep disorders, due to a mismatch between cycles «sleep-wake». One of this reason is the death of retinal ganglion cells and their axons. Such damage indirectly lead to a decrease in production of the pigment melatonin, which is located in the retina. It is not involved in the visual process, but ensures the implementation of circadian rhythms «sleep-wake» and mediated suppression of epiphyseal melatonin. Most likely, melatonin plays a protective role in the occurrence and progression of glaucoma, protecting retinal cells against free radicals and has a direct impact on the intraocular pressure level. Several studies have shown that the circadian change in intraocular pressure levels, and in particular, its substantial reduction, is influenced by melatonin. In this regard, glaucoma is a disease in which the death of retinal cells, including producing melatonin, a unique opportunity to study violations of cyclic rhythms. Melatonin acts on such established risk factors and progression of glaucoma as hypertension and diabetes. There are published results of the use of melatonin agonists in the experiment and clinical practice. So, in addition to local and systemic hypotensive action, normalizes sleep patients. Data about the melatonin's effects on the direct and indirect reduction of intraocular pressure, neuroprotective effects and reducing symptoms of depression can be used in the complex treatment of patients with glaucoma in future.

Keywords: glaucoma, melatonin, melanopsin, intraocular pressure, circadian rhythms, perfusion pressure

For citation: N. A. Baranova, A. V. Kuroyedov, Yu. V. Ovchinnikov. The new factors defining variability of circadian's rhythms of intraocular and perfusion pressure of glaucoma patients. Офтальмология. 2016;13 (1):20-24 doi: 10.18008/1816-5095-2016-20-24

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

There is no conflict of interests.

Ophthalmology in Russia. 2016; 13 (1): 20–24

Исследования в области изучения факторов риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) привлекают пристальное внимание офтальмологов всего мира, что обусловлено мультифакториальностью и полиэтиологичностью заболевания [1,2]. В настоящее время наиболее научно обоснованными местными факторами риска считают повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его неустойчивость в течение суток, что определяется местными гидромеханическими нарушениями. К числу системных факторов риска относят сосудистую дисрегуляцию, обусловленную системной гипотензией и атеросклерозом [3].

Ранее выполненные работы в области изучения офтальмотонуса — в XX веке — установили достоверные различия между данными суточных колебаний уровня внутриглазного давления (ВГД) как у здоровых лиц, так и у больных глаукомой [4-6]. Были выявлены основные механизмы и определены типы таких колебаний, а также разработаны рекомендации по практическому изменению суточных флюктуаций офтальмотонуса [7-9]. Вместе с тем, исследования в этой области не прекращаются, что определяется современным уровнем развития фундаментальной науки. Например, было установлено, что свет является одним из самых главных факторов, влияющих на интенсивность циклических колебаний различных биологических процессов, в том числе, и колебаний уровня ВГД [10-13]. В свою очередь, само заболевание «глаукома» может приводить к различным нарушениям сна, что обусловлено несоответствием между ци-

клами «сон-бодрствование». Такие изменения у пациентов с глаукомой происходят из-за недостаточного попадания света на сетчатку и вследствие нарушения связей между ганглиозными клетками, супрахиазматическим ядром и эпифизом, ответственным за выработку мелатонина [14-17]. Суточные колебания физиологических процессов отражаются на деятельности различных систем организма в целом. Например, суточные изменения перфузионного давления (ПерфД) являются системным фактором риска, ответственным за прогрессирование глаукомного процесса. Установлено, что повышенная суточная вариабельность этого показателя с преимущественным увеличением в ночные часы напрямую связана с колебаниями уровня артериального давления (АД) [18-20]. Низкий уровень ПерфД и влияние суточных флюктуаций отрицательно сказываются на глазной гемодинамике, и, как следствие, способствуют прогрессированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [19-23].

При глаукоме нарушается работа циркадианной системы организма, а одной из причин этого является гибель ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов [24]. Такие повреждения опосредованно приводят к снижению выработки меланопсина — зрительного пигмента, который находится в сетчатке, но не принимает участие в зрительном процессе, однако обеспечивает реализацию циркадианских ритмов «сон-бодрствование» и супрессию эпифизарного мелатонина [25]. В 2000 году Provenzio I. при гистологической оценке сетчатки человека получил данные о присутствии фоточувствительных ган-

глиозных клеток, вырабатывающих меланопсин [25]. Попадание света на эти клетки запускает эндогенную циркадианную систему с помощью трансдукции светового входа в таламус и активирования супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса или латерального коленачатого тела, синхронизируя суточный ритм их электрической активности. От СХЯ по волокнам симпатической нервной системы сигнал передается в эпифиз, регулируя суточный ритм биосинтеза мелатонина. Исследования, проведенные на здоровых взрослых добровольцах, показали, что светочувствительные клетки передают информацию непосредственно к СХЯ — главенствующей системе циркадианных часов у млекопитающих по путям, которые отличаются от стандартных зрительных путей сетчатки в зрительной системе [26,27]. Выделяют два световых пути: основной путь проходит через ретиногипоталамический тракт, передающий световые сигналы к СХЯ и шишковидной железе. Вторичный путь называют геникулоталамическим трактом, связанным с латеральным гипоталамусом [28,29].

Большая часть литературы в изучении хронобиологии человека сосредоточена на изучении здоровых людей, и до настоящего времени не существовало убедительных доказательств, которые бы установили прямую причинно-следственную связь между развитием и прогрессированием офтальмологических заболеваний, поражающих сетчатку глаза (например, глаукомы), циркадианными ритмами офтальмотонуса и нарушениями сна с наступлением депрессии [30]. В связи с этим, глаукома, как заболевание, при котором происходит гибель клеток сетчатки, в том числе и вырабатывающих меланопсин, дает уникальную возможность для изучения нарушений циклических ритмов. Влияние глаукомы на циркадианную систему может быть опосредовано через двойной механизм: во-первых, как прямое воздействие через дегенерацию ганглиозных клеток сетчатки и/или глазной ишемии и реперфузии; во-вторых, как косвенное воздействие через социальную изоляцию из-за слепоты, что имеет место и при других офтальмологических заболеваниях, приводящих к слепоте.

Недавние исследования, проведенные с участием подростков и молодых людей в «Школе для слепых» в возрасте от 12 до 20 лет в Миссури (США), выявили значительные нарушения циркадианного ритма (например, сонливость днем и раннее пробуждение) [11]. Параллельно продолжают морфо-функциональные исследования, касающиеся изучения изменений синтеза меланопсина и мелатонина при ПОУГ. Так, Hannibal J. с соавт. с помощью иммуногистохимических методов изучали выработку меланопсина у 17 человек-доноров (15 глаз были удалены во время операции, 2 глаза получены на аутопсии), при этом авторы пришли к выводу о равномерном распределении меланопсина по сетчатке — в слое ганглиозных клеток как здоровых, так и слепых пациентов. Кроме того, было доказано, что меланопсин принимает

непосредственно участие в передаче информации по ретикулогипоталамическому тракту [10]. Позднее, Feigl V. определил взаимоотношения между стадией глаукомы, светочувствительными функциями ганглиозных клеток сетчатки и уровнем меланопсина. В это исследование был включен 41 пациент, из них 25 — с глаукомой и 16 здоровых участников. Светочувствительную функцию сетчатки оценивали методом пупиллометрии (изменение диаметра зрачка в зависимости от уровня светового воздействия). Спектры раздражителей были выбраны следующие: коротковолновый синий длиной 488 нм, длинноволновый красный — 610 нм. В ответ на синий спектр зрачок сужался больше у здоровых пациентов и у лиц с начальной ПОУГ, в отличие от пациентов с далекозашедшей стадией заболевания ($p < 0,05$) [12]. Таким образом, было клинически подтверждено, что у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ замедлена передача сигнала к шишковидной железе и снижен синтез мелатонина. Аналогичные данные по активации выработки меланопсина в ответ на световое раздражение, и, как следствие, по уменьшению размера зрачка у больных с ПОУГ, были обнаружены в исследовании Kankipati L. Размер зрачка (в мм) в ответ на световое воздействие оценивали по формуле: размер в ответ на синий спектр минус размер в ответ на красный спектр. Найденное значение было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше у пациентов с глаукомой (0,6 мм; $p < 0,05$), чем в контрольной группе (1,3 мм; $p < 0,001$). Полученные данные подтвердили, что у пациентов с глаукомой уменьшается выработка меланопсина в ответ на поступление света [13].

Помимо меланопсина, в регуляции циркадианных ритмов принимает участие и мелатонин, синтез которого также нарушается при прогрессировании ГОН. Вероятнее всего, мелатонин может играть защитную роль при возникновении и прогрессировании глаукомы [15]. Мелатонин не только защищает клетки сетчатки от воздействия свободных радикалов, но и оказывает непосредственное влияние на уровень ВГД. В ряде исследований было установлено, что циркадианные изменения уровня ВГД и, в частности, его значительное снижение, происходят под влиянием мелатонина [16,17]. Girardin J-I. с соавт. предприняли попытку изучить влияние глазной патологии на взаимоотношения между окружающим освещением и выработкой мелатонина. В исследование было включено 30 пожилых людей, средний возраст которых составил $69 \pm 6,84$ лет (42% негроидной расы, 58% белой расы; 80% женщины, 20% мужчины). Всем пациентам было проведено рутинное офтальмологическое обследование (исследование уровня офтальмотонуса, поля зрения и структуры диска зрительного нерва), после этого был выдан прибор для контроля освещения и сна Acti-Watch-L (Mini Mitter Co., Inc., США) с последующим сбором и анализом образца мочи для оценки концентрации 6-сульфоаксимелатонина (aMT6s) — главного метаболита мелатонина [14]. Регрессионный анализ показал, что фак-

торы освещения составляют 29% в дисперсии α MT6s. Результаты офтальмологического обследования подтвердили, что повышенный уровень офтальмотонуса независимо связан с более ранним выбросом мелатонина. Кроме того, было выявлено, что офтальмологический статус и уровень освещения могут оказывать суммарное действие на секрецию мелатонина с мочой, что, в свою очередь, предрасполагает к более раннему утреннему пробуждению. Кроме того, мелатонин является мощным антиоксидантом и участвует в удалении свободных радикалов.

При активации селективного агониста рецептора мелатонина 3 типа (MT3) — 5-метоксикарбониламино-N-ацетилтриптамина (5-MCA-NAT) происходит снижение уровня ВГД. Так, местное применение 5-MCA-NAT показало достоверное понижение уровня ВГД в эксперименте с новозеландскими белыми кроликами и обезьянами ($p < 0,05$) [30,31]. В настоящее время продолжаются работы по синтезу препаратов агонистов MT3-рецепторов с последующими экспериментами на животных для апробации и дальнейшего применения их в клинической практике [30]. Например, было установлено достаточное понижение уровня ВГД в эксперименте, в том числе, и в сочетании с традиционными лекарственными средствами (например, с тимололом малеат 0,5%) [31]. В одной из работ отечественных авторов, в частности, Макашовой Н.В. с соавторами, приведены данные о положительном влиянии препаратов мелатонина (мелатонин 3 мг, Парадигма, Now Foods, США) на течение глаукомного процесса [32]. Так, при приеме 3 мг мелатонина за 30 минут до сна ежедневно в течение 60 суток отмечено изменение уровня ВГД у пациентов-мужчин с $19,8 \pm 1,06$ до $13,63 \pm 0,63$ мм рт. ст., ($p = 0,003$). Вместе с тем, авторы исключили в статье упоминание о режимах базовой инстилляционной антиглаукомной терапии, в связи с этим остается неясной основная причина, приведшая к изменению уровня офтальмотонуса. Неочевидное влияние назначенных доз мелатонина на уровень ВГД подтверждается и тем фактом, что при использовании этих препаратов в группе пациентов женского пола и в подгруппах больных с разными стадиями заболевания изменения уровня офтальмотонуса до и после лечения были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Опубликованы результаты, касающиеся применения агонистов мелатонина в эксперименте и клинической практике. Например, препарат агомелатин, используемый при лечении депрессивных расстройств, показал способность понижать уровень ВГД в опытах на животных. Pescosolido N. с соавт. провели пилотное исследование по влиянию агомелатанина (вальдоксана, Servier, Франция) на уровень ВГД у пациентов, болеющих ПООУ.

Препарат показал снижение уровня ВГД на 30% от исходного уровня [33].

Доказано влияние мелатонина и на такие установленные системные факторы риска и прогрессирования глаукомы, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет [34,36-38]. Scheer F.A. с соавт. провели исследование биологических ритмов пациентов с гипертонической болезнью при употреблении препаратов мелатонина. В течение трех недель 16 пациентов-мужчин с артериальной гипертензией без лечения (средний возраст — 55 ± 8 лет) принимали 2,5 мг мелатонина за один час до сна. Систолическое и диастолическое артериальное давление во время сна при приеме мелатонина уменьшалось на 6 и 4 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($p = 0,046$ и $p = 0,020$). Помимо этого, были получены данные о достоверной статистической взаимосвязи между улучшением качества и продолжительности сна и снижением уровня АД [37]. Помимо этого было установлено, что наличие в анамнезе у пациентов сахарного диабета и гипертонической болезни влияет на изменение секреции и выброс мелатонина в плазму крови в сторону уменьшения от должных значений [34,37]. Мелатонин секретирует шишковидная железа, секреция подчиняется циклам «день-ночь», а основная регуляторная информация поступает в эпифиз из верхнего шейного узла пограничного ствола по симпатическим волокнам, которые формируют шишковидный нерв. В связи с этим, O'Brien I. A. с соавт. изучали профиль мелатонина в плазме у больных сахарным диабетом с- и без доказанной нейропатии, а также у лиц контрольной группы [38]. Физиологический рост ночной концентрации мелатонина в плазме крови не наблюдался у больных с нейропатией на фоне сахарного диабета. Исследование подтвердило, что у больных сахарным диабетом с признаками вегетативной нейропатии циркадианный выброс мелатонина недостаточен.

Таким образом, несмотря на то, что в настоящее время основным принципом при лечении глаукомы является снижение и контроль за уровнем ВГД, альтернативные схемы и их влияние на системные факторы риска развития и прогрессирования ПООУ должны привлечь внимание врачей, особенно, учитывая высокую распространенность нарушений сна и депрессии у пациентов с глаукомой. Данные о влиянии на прямое и косвенное снижение уровня ВГД мелатонина, а также его нейропротекторное действие и уменьшение проявления депрессии могут быть использованы при комплексном лечении пациентов с ПООУ.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции

Поступила 05.07.15 / received 05.07.15

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nesterov A.P., Cherkasova I.N., Abakumova L.Ja. [Glaucoma and eye hypertension; discriminant analysis of group of diagnostic signs]. *Glaukoma i gipertenzija glaza: diskriminantnyj analiz gruppy diagnosticheskikh priznakov*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1983;4:6-10 (in Russ)
2. Nesterov A.P. [Glaukoma]. M.; 2008; 360 p. (in Russ)
3. Nesterov A.P., Bunin A.Ja., Kacnel'son L. A. [Intraocular pressure. Physiology and pathology]. *Vnutriglaznoe davlenie. Fiziologija i patologija*. Moscow, 1974:381 p. (in Russ).

4. Liu J.H., Zhang X., Kripke D.F. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44 (4):1586-1590.
5. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9 (2):134-142.
6. Renard E., Palombi K., Gronfier C. Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51 (2):882-889.
7. Maslennikov A.I. [About day intraocular pressure fluctuations in glaucoma]. *O dnevnykh kolebaniyakh vnutriglaznogodavleniya pri glaukome.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii.* 1904;5:745-746. (in Russ).
8. Astahov Yu.S., Ustinova E.I., Katinas G.S. [About traditional and modern ways of oftalmotonus fluctuations reserch] *O tradicionnykh i sovremennykh sposobah issledovaniya kolebaniy oftalmotonusa.* [Ophthalmologis sheets] *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2008;1 (2):7-12. (in Russ).
9. Schacknow P.N., Samples J.R. *Glaucoma book. A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care.* Springer. 2010. 1043p.
10. Hannibal J., Hindersson P., Ostergaard J., Georg B. Melanopsin is expressed in PACAp containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45 (11):4202-4209.
11. Wee R., Van Gelder R.N. Sleep disturbances in young subjects with visual dysfunction. *Ophthalmology.* 2004;111 (2): 297-302.
12. Feigl B., Mattes D., Thomas R. Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52 (7):4362-4367.
13. Kankipati L., Girkin C.A., Gamlin P.D. The post-illumination pupil response is reduced in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52 (5):2287-2292.
14. Girardin G.L., Kripke D.F., Zizi F. Daily illumination exposure and melatonin: influence of ophthalmic dysfunction and sleep duration. *J Circadian Rhythms.* 2015;1:3-13.
15. Lundmark P.O., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V. Melatonin in the eye: implications for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2007;84 (6):1021-1030.
16. Rowland J.M., Potter D.E., Reiter R.J. Circadian rhythm in intraocular pressure: a rabbit model. *Curr Eye Res.* 1981;1 (3):169-173.
17. Samples J.R., Krause G., Lewy A.J. Effect of melatonin on intraocular pressure. *Curr Eye Res.* 1988;7 (7):649-653.
18. Liu J., Gokhale P.A., Loving R.T. Laboratory assessment of diurnal and nocturnal ocular perfusion pressures in humans. *J Ocular Pharm. Therap.* 2003;19 (4):291-297.
19. Choi J., Kyung H.K., Jeong J. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48 (1): 104-111.
20. Choi J., Jeong J., Cho H., Kook M.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: A risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2006;47 (3):831-836.
21. Sung K.R., Lee S., Park S.B. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50 (11):5266-5274.
22. Jurgens C., Grossjohann R., Tost F.H. Relationship of systemic blood pressure with ocular perfusion pressure and intraocular pressure of glaucoma patients in telemetric home monitoring. *Med Sci Monit.* 2012;18 (11):85-89.
23. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocularperfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2011;20 (1):44-50.
24. Girardin J.L. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J. Circadian rhythms.* 2008;6 (1):1-8.
25. Provencio I., Rodriguez I.R., Jiang G. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci.* 2000;20 (2):600-605.
26. Czeisler C.A., Allan J.S., Strogatz S.H. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science.* 1986; 233 (4764):667-671.
27. Reme C.E., Wirz-Justice A., Terman M. The visual input stage of the mammalian circadian pacemaking system: I. Is there a clock in the mammalian eye? *J Biol Rhythms.* 1991;6 (1):5-29.
28. Rietveld W.J. Neurotransmitters and the pharmacology of the suprachiasmatic nuclei. *Pharmacol Ther.* 1992;56 (1):119-130.
29. Tabandeh H., Lockley S.W., Buttery R. Disturbance of sleep in blindness. *Am J Ophthalmol.* 1998;126 (5):707-712.
30. Andres-Guerrero V., Molina-Martinez I., Peral A. The use of mucoadhesive polymers to enhance the hypotensive effect of a melatonin analogue, 5-MCA-NAT, in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52 (3):1507-1515.
31. Alarma-Estrany P., Guzman-Aranguez A., Huete F. Design of novel melatonin analogs for the reduction of intraocular pressure in normotensive rabbits. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337 (3):703-709.
32. Makashova N.V., Nichiporuk I.A., Vasil'eva G. Ju. [Dynamics of visual functions, intraocular pressure and feature of the psychophysiological status at glaucoma patients carrying out therapy by melatonin] *Dinamika zritel'nykh funkciy, vnutriglaznogo davleniya i osobennosti psihofiziologicheskogo statusa u bol'nykh glaukomoj pri provedenii terapii preparatami melatonina.* [Glaucoma] *Glaukoma* 2013;3 (1):26-31. (in Russ).
33. Pescosolido N., Gatto V., Stefanucci A. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;32 (5):201-205.
34. Langman M.J., Lancashire R.J., Cheng K.K. Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *Br J Ophthalmol.* 2005;89 (8):960-963.
35. Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma.* 2004;13 (4):319-326.
36. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Azen S.P. Associations with intraocular pressure in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008;146 (1):69-76.
37. Scheer F.A., Van Montfrans G.A., Van Someren E.J. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004;43 (2):192-197.
38. O'brien I. A., Lewin I.G., O'hare J.P. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24 (4):359-364.

Сведения об авторах

Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., начальник офтальмологического отделения ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр» МО РФ akuroedov@hotmail.com, +7 (909) 6441111

Овчинников Юрий Викторович — д.м.н., главный терапевт Министерства обороны РФ, ovchinnikov.munkc@mail.ru

Баранова Наталья Александровна — врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр» МО РФ, nataliabanova86@gmail.com

Affiliation

Kuroedov A.V. — MD, Head of Ophthalmology Department of «Medical Educational Scientific Clinical Center» Ministry of Defence Russian Federation, Mandryka Clinical Research and Training Medical Center8A Bolshaya Olenya st., Moscow, 107014, Russian Federation, akuroedov@hotmail.com, +7 (909) 6441111

Ovchinnikov Yu. V. — MD, Chief physician of the Russian Ministry of Defense, Mandryka Clinical Research and Training Medical Center8A Bolshaya Olenya st., Moscow, 107014, Russian Federation, ovchinnikov.munkc@mail.ru

Baranova N.A. — cardiologist of «Medical Educational Scientific Clinical Center» Ministry of Defence Russian Federation, Mandryka Clinical Research and Training Medical Center8A Bolshaya Olenya st., Moscow, 107014, Russian Federation, nataliabanova86@gmail.com