

# Хронобиологические подходы к изучению прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

**МАЛИШЕВСКАЯ Т.Н.**, д.м.н., заведующая отделением аналитической работы, доцент кафедры непрерывного медицинского образования<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

**РЕНЗЯК Е.В.**, ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, заведующая стационарным отделением офтальмологического центра<sup>3</sup>; <https://orcid.org/0009-0007-2258-2207>

**ГУБИН Д.Г.**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины, профессор кафедры биологии<sup>4</sup>, ведущий научный сотрудник Отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии<sup>5</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>

**КОЛОМЕЙЧУК С.Н.**, к.б.н., заведующий лабораторией геномики, протеомики, метаболомики Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины<sup>4</sup>, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии<sup>6</sup>, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертонии<sup>7</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>

**ЗУМБУЛИДЗЕ Н.Г.**, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии<sup>8</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-7729-097X>

**ЗАХАРОВА Е.К.**, к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением<sup>9</sup>; <https://orcid.org/0009-0004-9449-321X>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», 105064, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19;

<sup>2</sup>АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последиplomного медицинского образования», 625051, Российская Федерация, Тюмень, ул. Прокопия Артамонова, 5/11;

<sup>3</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», 628012, Российская Федерация, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», 625150, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54;

<sup>5</sup>«Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского НИМЦ РАМН», 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111;

<sup>6</sup>ФИЦ «Карельский научный центр РАН», 185910, Российская Федерация, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>9</sup>ГАУ республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская офтальмологическая больница», 677005, Российская Федерация, Якутск, ул. Свердлова, 15.

**Финансирование:** авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Для цитирования:** Малишевская Т.Н., Рензьяк Е.В., Губин Д.Г. и соавт. Хронобиологические подходы к изучению прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2025; 24(3):52-64.

## Для контактов:

Малишевская Татьяна Николаевна, e-mail: [malishevskoff@yandex.ru](mailto:malishevskoff@yandex.ru)

## Резюме

Достижения хронобиологии последних лет позволили по-новому взглянуть на природу комплексных изменений во временной организации биологических процессов в организме, которые происходят при старении. Вероятность развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы с возрастом резко возрастает. В последние годы о глаукоме стали говорить, как о дисрегуляторной патологии, для которой характерны нарушения

целостности и иерархичности системы саморегуляции и гомеостатического функционирования на уровне всего организма. В обзорной статье представлены данные зарубежных и отечественных исследователей по изучению хронобиологических аспектов в патогенезе глаукомы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, циркадные ритмы, меланопсинсодержащие ганглиозные клетки сетчатки, сон, депрессия.

## LITERATURE REVIEW

## Chronobiological approaches to studying the progression of primary open-angle glaucoma

**MALISHEVSKAYA T.N.**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Analytical Work, Associate Professor at the Department of Continuing Medical Education<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

**RENZIAK E.V.**, Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology<sup>2</sup>, Head of the Inpatient Department of the Ophthalmological Center<sup>3</sup>; <https://orcid.org/0009-0007-2258-2207>

**GUBIN D.G.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Chronobiology and Chronomedicine at the University Research Institute of Biotechnology and Biomedicine, Professor at the Academic Department of Biology<sup>4</sup>, Leading Researcher at the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology<sup>5</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>

**KOLOMEYCHUK S.N.**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Genomics, Proteomics and Metabolomics at the University Research Institute of Biotechnology and Biomedicine<sup>4</sup>, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics at the Institute of Biology<sup>6</sup>, Researcher of the Somnology Working Group at the Research Department for Arterial Hypertension<sup>7</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>

**ZUMBULIDZE N.G.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology<sup>8</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-7729-097X>

**ZAKHAROVA E.K.**, Cand. Sci. (Med.), Head of Ophthalmology Department<sup>9</sup>; <https://orcid.org/0009-0004-9449-321X>

<sup>1</sup>Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105064;

<sup>2</sup>West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11 Prokopy Artamonov St., Tyumen, Russian Federation, 625051;

<sup>3</sup>District Clinical Hospital of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 628012;

<sup>4</sup>Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, Russian Federation, 625150;

<sup>5</sup>Tyumen Cardiology Research Center — branch of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, 111 Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation, 625026;

<sup>6</sup>Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11 Pushkinskaya St., Petrozavodsk, Russian Federation, 185910;

<sup>7</sup>Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341;

<sup>8</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015;

<sup>9</sup>Yakutsk Republican Ophthalmological Hospital, 15 Sverdlova St., Yakutsk, Russian Federation, 677005.

**Funding:** the authors received no specific funding for this work.

**Conflicts of Interest:** none declared.

**For citations:** Malishevskaya T.N., Renziak E.V., Gubin D.G. et al. Chronobiological approaches to studying the progression of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(3):52-64.

## Abstract

Recent advances in chronobiology have provided new insights into the nature of complex changes in the temporal reorganization of biological processes in the body that occur with aging. The risk of developing and progressing primary open-angle glaucoma (POAG) increases dramatically with age. In recent years, glaucoma has been regarded to as a dysregulatory condition characterized by impaired

integrity and hierarchy in the self-regulation and homeostatic systems of the body. The review article presents data from Russian and foreign researchers on the study of chronobiological aspects in the pathogenesis of glaucoma.

**KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma, circadian rhythms, melanopsin-containing retinal ganglion cells, sleep, depression.

**Х**рономедицина — это молодая область междисциплинарных исследований, которая изучает «временную структуру организма» в целом с помощью методов математической обработки временных рядов, которые используются для анализа ритмических проявлений физиологических процессов (биологических ритмов) [1–3].

В настоящее время хронобиологическое направление считается одним из самых перспективных в профилактической медицине, поскольку позволяет воздействовать на самые ранние причины развития и прогрессирования многих заболеваний. Изучение циркадных ритмов биологических процессов позволит изучить взаимосвязи между биоритмами и здоровьем человека, определить степень адаптации человека к изменениям внутренней и внешней среды, определить биомаркеры ускоренного прогрессирования заболевания, разработать методы для восстановления и гармонизации нарушенных биологических ритмов [4].

Сдвиг фазы циркадных ритмов может возникнуть из-за недостаточного соблюдения цикла свет-темнота, наиболее важного синхронизатора циркадной системы, либо из-за снижения светопропускания в результате офтальмологических заболеваний (в том числе при глаукоме) [4, 5].

Для практикующего врача наибольший интерес представляют те биоритмы, которые так или иначе могут влиять на выраженность клинических проявлений болезни и на эффективность проводимого лечения. Это суточные или циркадные ритмы функциональных процессов [6, 7].

Ряд исследователей предложили рассматривать глаукому как основное офтальмологическое заболевание, которое оказывает непосредственное влияние на ритмичность циркадных процессов [8–10].

Такое новое видение патогенеза глаукомы стало возможным благодаря открытию ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), экспрессирующих меланопсин (мГКС), как нового класса фоторецепторов, которые участвуют в ряде не визуальных функций: фотосинхронизации циркадных ритмов, регуляции зрачкового светового рефлекса, секреции мелатонина, в поддержании эмоционального фона и обеспечении качественного сна [11, 12].

Сетчатка играет ключевую роль в работе циркадной системы, а свет является основным ее синхронизатором. Через субпопуляцию фоточувствительных мГКС по ретиногипоталамическому пути световая информация поступает в центральный осциллятор, расположенный в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса, где осуществляется согласование эндогенных циркадных ритмов (ЦР) с 24-часовым циклом изменения уровня освещения. Далее сигнал передается в эпифиз, который осуществляет свою хронобиотическую функцию посредством мелатонина.

Способность ГКС воспринимать и преобразовывать световые сигналы для центрального отдела биологических часов (БЧ) уменьшается при прогрессировании глаукомы [9, 13].

Прогрессивное повреждение мГКС приводит к нарушению трансдукции светового входа в гипоталамус, снижению активности СХЯ гипоталамуса и нарушению циркадной ритмичности функциональных процессов [14–17].

Таким образом, глаз является не только органом чувств, связывающий свет и зрение, но и системой, которая координирует свет и время [18].

## Анализ циркадного ритма внутриглазного давления при ПОУГ

При ПОУГ наиболее изученным является суточный профиль внутриглазного давления (ВГД), тем более что ВГД является на сегодняшний день единственным модифицируемым фактором риска прогрессирования глаукомы [9, 13].

Циркадные ритмы генерируются циклом обратной связи между транскрипцией и трансляцией, который контролирует экспрессию генов циркадных ритмов [19].

ЦР ВГД контролируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса через надпочечниковые глюкокортикоиды и симпатическую нервную систему. Циркадные сигналы, передаваемые нейропептидами и глюкокортикоидами, в основном передаются клеткам трабекулярной сети и цилиарному эпителию для выработки внутриглазной жидкости. Однако остаются неясными молекулярные механизмы, лежащие в основе циркадной регуляции выработки и оттока водянистой влаги. В непигментированных

эпителиальных клетках  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза может способствовать формированию ритма притока водянистой влаги за счет ночного накопления циклического аденозинмонофосфата, опосредованного  $\beta_2$ -адренорецепторами, что может приводить к ночному повышению ВГД [20].

В настоящее время доступны три метода, которые позволяют получить данные ВГД в течение 24 часов: самостоятельное измерение, временное устройство непрерывного контроля, устройство постоянного непрерывного контроля.

Портативный тонометр для индивидуального использования Icare ONE TA02 («Icare», Финляндия) работающий по принципу отскоковой тонометрии, разработанной Н.М. Dekking и Н.Д. Coster [21], представляет собой метод, состоящий из портативного зонда с металлическим датчиком движения и пластиковым наконечником в системе катушек. Зонд ускоряется в направлении роговицы с помощью магнитного поля, ВГД измеряется на основе параметров замедления зонда при отскоке от роговицы, записывается среднее значение из 6 показаний (максимальное и минимальное значения отбрасываются) перед вычислением среднего ВГД на основе оставшихся 4 измерений. При измерении ВГД тонометром Icare ONE TA02 не требуется местная анестезия, результаты тонометрии сопоставимы с показаниями тонометрии по Гольдману, но Icare ONE TA02 не учитывает центральную толщину и факторы сопротивления роговицы [22].

В 1970 году М. Greene и В. Gilman [23] предложили использовать контактные линзы для непрерывного мониторинга ВГД. Датчик Sensimed Triggerfish («Sensimed», Швейцария) представляет собой одноразовую силиконовую контактную линзу со встроенной микроэлектрической системой, которая измеряет изменения кривизны роговицы, вызванные колебаниями ВГД. В центре линзы расположены два тензодатчика, микропроцессор и антенна. Тензодатчики определяют изменения формы роговицы, обеспечивая высокую корреляцию между показаниями линзы и уровнем ВГД. Контактная линза получает питание и передает информацию с датчика деформации на клейкую антенну, которая крепится к орбите глаза пациента. Клейкая антенна передает информацию на портативный регистратор. Sensimed Triggerfish снимает показания в течение 30 секунд каждые 5 минут в течение 24 часов. Данные передаются по Bluetooth на компьютер для анализа. Значения измеряются в милливольтх или милливольт-эквивалентах относительно самого первого показания, которое равно нулю [24].

В 2011 г компания Implants Ophthalmic Products GmbH (Германия) представила имплантируемое внутриглазное устройство ARGUS — беспроводной внутриглазной датчик, который имеет 8 датчиков давления и температуры, идентификационный и аналого-цифровой преобразователь, а также

блок телеметрии. Каждый датчик давления состоит из 2 параллельных пластин, которые деформируются при изменении ВГД и отправляют сигнал на блок телеметрии. Устройство позволяет проводить мониторинг с переменными интервалами [25].

С появлением новых технологий и растущим интересом к хрономедицине персонализированные схемы лечения станут стандартом лечения глаукомы, однако в литературе продолжают дискуссии о характере суточной динамики ВГД в норме и при различных формах глаукомы [26–28].

Для анализа циркадного ритма ВГД у пациентов со стабильной и прогрессирующей формой ПОУГ Т.Н. Малишевской и соавт. (2019) было проведено исследование, включившее 75 пациентов с ПОУГ (35 пациентов со стабильным течением, С-ПОУГ; у 40 пациентов глаукома прогрессировала, П-ПОУГ). Группа контроля включала 80 добровольцев без глаукомы. В качестве критерия прогрессирования ПОУГ использовали индекс потери ГКС по данным оптической когерентной томографии. Измерения ВГД проводились самостоятельно пациентом 7 раз в сутки (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00) в течение 3 последовательных дней с помощью портативного тонометра для индивидуального использования Icare ONE TA02 («Icare», Финляндия). У пациентов с С-ПОУГ пиковые значения приходились преимущественно на утренние часы, в ночное время определялся минимальный уровень офтальмотонуса. У пациентов с П-ПОУГ пиковые значения ВГД зафиксированы в ночные часы. У пациентов обеих групп с ПОУГ выявлено увеличение доли нерегулярных колебаний ЦР ВГД [29].

В исследовании Д.Г. Губина с соавт. (2021) участвовали 115 пациентов (65 с С-ПОУГ, 50 с П-ПОУГ). Результаты 72-часовых хронобиологических исследований показали гетерогенность двух групп по амплитудно-фазовым параметрам ЦР ВГД. Кроме того, в группе П-ПОУГ имелись отличительные хронотипические особенности: преобладание утренних вариантов хронотипа. Оценка синхронизации суточного ритма цикл от цикла и его фазовой стабильности в группах сравнения выполнялась авторами с помощью индивидуального косинор-анализ ЦР. Вычисляли три основных параметра ритма: мезор (среднее значение или уровень), амплитуда колебания и акрофаза (момент времени, когда колебание достигает своего максимального значения) [30].

В обсервационное, нерандомизированное исследование L. Agnifili et al. (2015) были включены 20 пациентов с ПОУГ и 10 с глаукомой нормального давления (ГНД). Непрерывный 24-часовой мониторинг ВГД с помощью датчика контактной линзы выявил ночную акрофазу ВГД при глаукоме [31].

Нарушение циркадного ритма ВГД, вариабельность и повышение ВГД в ночные часы сами по себе могут быть фактором повреждения мГКС в том числе при глаукоме нормального давления [32].

## Анализ циркадного ритма артериального давления и расчетного перфузионного давления при ПОУГ

Офтальмогипертензия приводит к артериовенозной дисциркуляции, что в совокупности со снижением перфузионного давления ( $P_{\text{перф}}$  — разность между диастолическим артериальным давлением и уровнем офтальмотонуса) усугубляет развитие и прогрессирование дистрофических процессов в дренажном аппарате и зрительном нерве [33, 34]. В исследовании G. Fuchsjaeger-Mayrl et al. (2004) были включены 140 пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией, их исходные показатели сравнивались с показателями группы из 102 пациентов того же возраста из контрольной группы. Для измерения кровотока в головке зрительного нерва использовалась сканирующая лазерная доплеровская флоуметрия. Пульсирующий кровоток в сосудистой оболочке оценивался с помощью лазерного интерферометрического измерения амплитуды пульсации глазного дна. Кроме того, в обеих группах были рассчитаны показатели гемодинамики и среднее артериальное давление. Все показатели глазной гемодинамики в группах пациентов были значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых людей. Авторы пришли к выводу, что сосудистая дисрегуляция, по-видимому, является ранним проявлением глаукомы [35].

Для оценки показателей кровотока в глазной артерии A. Samsudin et al. (2016) было проведено исследование, включившее 31 пациента с ГНД и 15 пациентов без глаукомы. Всем пациентам было проведено транскраниальное доплеровское ультразвуковое исследование параметров, включая среднюю скорость кровотока, конечную диастолическую скорость, пиковую систолическую скорость и резистивный индекс. У пациентов с ГНД и у здоровых людей не было выявлено различий в показателях глазного кровотока, что позволило авторам предположить, что сосудистая недостаточность или дисрегуляция сами по себе не могут быть причиной патогенеза ГНД [36].

K.R. Sung (2009) проведено исследование взаимосвязи 24-часового среднего  $P_{\text{перф}}$  с прогрессированием ГНД. После ретроспективного анализа медицинских карт были включены 101 глаз 101 пациента с ГНД, за которыми наблюдали более 4 лет (в среднем  $6,2 \pm 12,1$  лет). Артериальное и внутриглазное давление оценивали в стационаре в течение 24 часов у каждого пациента, измерения проводились каждые 2 часа с 12 часов дня до 10 часов утра следующего дня, за исключением периода с полуночи до 6 часов утра, в течение которого измерения проводились каждые 3 часа. ВГД измеряли методом аппланационной тонометрии по Гольдману, систолическое и диастолическое артериальное давление измерялось с помощью плечевого сфигмоманометра Рива-Роччи.

Для определения прогрессирования глаукомы в ходе наблюдения проводили исследование полей зрения с помощью стандартной автоматизированной периметрии. Установлено, что прогрессирование ГНД было связано с суточными колебаниями  $P_{\text{перф}}$  [37].

Нестабильность ВГД и нарушение циркадного ритма перфузии глаза могут привести к повреждению ГКС вследствие реперфузионного повреждения [38].

## Анализ циркадного ритма температуры тела при ПОУГ

Классическим для оценки сохранности временной упорядоченности и гармонизации биологических ритмов в организме человека является ритм температуры тела (ТТ) [39, 40]. Минимальных значений ТТ достигает ночью, приблизительно к 3 ч., затем постепенно возрастает до максимальных цифр к 17–18 ч.

Методы измерения ТТ делятся на контактные и бесконтактные. Основным преимуществом контактной термометрии является надежность при передаче тепла от объекта термочувствительному звену термометра. Современные цифровые технологии применяются в аналого-цифровых преобразователях параметра ТТ в электрический сигнал, с возможностью передачи данных на внешний цифровой носитель и анализа полученной информации. Локальные измерения ТТ осуществляются с помощью электротермометров, термочувствительным звеном которых является терморезистор [41]. Телеметрические таблетки — устройства для измерения температуры ядра, которые представляют собой капсулу для приёма внутрь. Устройство по беспроводным каналам связано с носимым устройством, которое каждые 30 секунд фиксирует сигналы термометра, продвигающегося внутри организма за счёт перистальтики ЖКТ. На экране носимого устройства выводятся текущие показания внутренней температуры [42]. E.A. Ortiz Tudela et al. [43] предложили комплексный метод термометрии (ТАП), основанный на анализе трех показателей: температуры (Т) кожи запястья, двигательной активности (А) и положения тела (П). В России условным эталоном являются ртутные медицинские термометры.

В исследовании А.С. Власовой с соавторами приняли участие 115 пациентов в возрасте 53–86 лет. В качестве группы контроля обследована группа 89 добровольцев, не страдающих глаукомой. Стабилизацию зрительных функций диагностировали при изменении индекса среднего отклонения фотоувствительности сетчатки (MD) по данным статической периметрии не более чем на 0,5 децибела (дБ) в год и снижении индекса потери ГКС (GLV) по данным оптической когерентной томографии не более чем на 2% в год; такие пациенты были отнесены в группу С-ПОУГ. В остальных случаях пациентов

включали в группу П-ПОУГ. Измерения подмышечной температуры тела проводились ртутным термометром самостоятельно пациентом 7 раз в сутки (в 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00 ч) в течение трех последовательных дней (72 часа) по Тюменскому протоколу для оценки стабильности основных параметров ритма (амплитуда и фаза). При прогрессирующем течении ПОУГ выявлен фазовый сдвиг ЦР ТТ на более позднее время. У пациентов с ПОУГ происходило изменение фазовых соотношений между ЦР ВГД и ЦР ТТ [44].

Фазовые изменения маркерного ЦР ТТ при глаукоме доказывают нарушение контроля со стороны СХЯ гипоталамуса и являются проявлением общего десинхроноза [40].

### Особенности суточного ритма продукции мелатонина у пациентов с глаукомой

Суточный ритм продукции мелатонина выступает в качестве своеобразного синхронизатора циркадной системы. Мелатонин участвует в регуляции экспрессии генов, кодирующих разнообразные гормоны, ферменты и другие биологические вещества [45]. Нарушение восприятия светового потока из-за глаукомы может привести к аномальному уровню мелатонина в сыворотке крови [46].

Во многих работах изучены разнообразные благоприятные эффекты мелатонина (антиоксидантное, нейропротекторное действие, возможность мелатонина снижать уровень ВГД и смягчать его суточные колебания) [45, 47]. Содержание мелатонина в плазме крови совпадает с его содержанием в водянистой влаге. В исследовании Х-Р. Ма et al. (2018) пациенты с глаукомой имели необычно высокий уровень мелатонина даже утром (в среднем >35 пг/мл в сыворотке крови в 7–10 часов утра), причем уровень мелатонина при ПОУГ был достоверно выше, чем в контрольной группе. Уровень мелатонина в слюне у пожилых людей оценивается примерно в 30% от уровня сыворотки крови [48].

Мембранные рецепторы мелатонина: MTNR1 (рецептор мелатонина первого типа, 1А) и MTNR2 (рецептор мелатонина второго типа, 1В) принадлежат к семейству G-белковых рецепторов, выступают посредниками внутриклеточной передачи сигналов и присутствуют во многих различных типах клеток сетчатки [49]. Благодаря данным рецепторам мелатонин реализует связь между клетками ткани и центральным осциллятором. В глазу рецепторы MT1 и MT2 обнаружены в склере, роговице, цилиарном теле, на горизонтальных, амакриновых, ганглиозных клетках и пигментном эпителии сетчатки и в кровеносных сосудах хориоидеи [50].

А.С. Власова с соавт. (2021) в группе из 21 пациента (С-ПОУГ — 8; П-ПОУГ — 8; контроль — 5) проанализировали мелатонин слюны с помощью иммуноферментного анализа в образцах, взятых в разное

время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением. Длительность исследования составила 26 ч, в течение которых соблюдался протокол контролируемого освещения DLMO (Dim Light Melatonin Onset) с включенным светом (400 люкс) с начала прибытия (10 часов утра) до 18 часов и выключенным светом (<5 люкс) с 18 часов до 8 часов утра. Образцы слюны были взяты по стандартным протоколам (круглосуточно, начиная с 14 часов — в 14, 17, 20, ежедневно с 22 до 4 часов, в 6 и 10 часов утра). В результате исследования у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы установлена фазовая задержка циркадного ритма мелатонина слюны [44].

G. Carracedo et al. (2017) обнаружили, что мелатонин присутствует в слезе, причем его концентрация в течение дня имеет четкую циркадную закономерность — в течение дня и вечера уровень мелатонина остается стабильным, но ночью его концентрация удваивается [51].

Гипотензивный эффект мелатонина подтвержден в работах А. Martínez-Águila (2016), М. DalMonte (2020), Н.А. Alkozi (2020), но механизм мелатонин-зависимого снижения ВГД до сих пор изучен недостаточно [52–54]. J. Pintor (2001) предположил, что мелатонин влияет на транспорт ионов через мембраны клеток трабекулярной сети, однако S.R. Viggano et al. (1994) в своих работах пришли к выводу, что пероральный прием препаратов мелатонина у пациентов без глаукомы оказывает гипотензивный эффект, но не увеличивает отток водянистой влаги [55, 56].

D.J. Skene (2007) доказала эффективность приема экзогенного мелатонина при нарушениях 24-часового ритма сна/бодрствования у слепых пациентов. Ежедневное введение экзогенного мелатонина является методом лечения так называемого «не 24-часового расстройства сна/бодрствования». Было показано, что мелатонин корректирует основные нарушения циркадного ритма, а также улучшает ночной сон и уменьшает дневной. Эффективность терапии мелатонином зависит от времени его введения относительно времени циркадных часов человека. Если это практически осуществимо, рекомендуется оценка циркадной фазы человека (путем измерения эндогенного ритма мелатонина в плазме, слюне или моче) до начала лечения для оптимизации эффективности мелатонина [57].

### Генетические исследования факторов риска возникновения и прогрессирования ПОУГ

Согласно адаптационно-регуляторной теории патогенеза возрастных заболеваний, ассоциированных с возрастом, предположительным первичным механизмом ПОУГ являются фазовые нарушения различных физиологических процессов, что может быть вызвано мутациями регуляторных генов

и нарушением синтеза кодируемых белков [58, 59]. Ключевые гены биологических часов (КГБЧ) известны с 70-х годов XX века. В 1971 г Seymour Benzer и Ronald J. Konopka открыли ген PER (от слова period) у мушки дрозофилы, позднее были открыты такие КГБЧ как BMAL1, CRY1-2. В это же время впервые были обнаружены мутации гена PER1-3 [60]. В начале 1990-х годов J. Takahashi, при изучении случайных мутаций у мышей, обнаружил ген, регулирующий цикл ежедневной активности грызунов — ген биологических часов CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [61]. ЦР функционируют по принципу обратной отрицательной связи. Белки BMAL1 и CLOCK активируют гены PER и CRY, в результате чего синтезируются белки PER и CRY. Когда PER и CRY становится достаточно много, они начинают угнетать активность BMAL1 и CLOCK, тем самым подавляя свой синтез. Когда количество PER и CRY снижается до определенного уровня, вновь активируются BMAL1 и CLOCK. Этот цикл зависит от ритма освещенности [60, 62].

L.A. Dalvin и M.P. Fautsch (2015) в исследовании ассоциации полиморфизмов КГБЧ с ЦР ВГД у мышей выявили циркадный паттерн экспрессии генов BMAL1, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1 и PER2 в радужной оболочке и цилиарном теле мышей. Экспрессия КГБЧ четко коррелировала с суточными вариациями ВГД. Было обнаружено, что белки BMAL1, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1 и PER2 экспрессируются локально в непигментированном эпителии цилиарного тела [63].

К генам, подконтрольным КГБЧ относится GNB3 — это гетеротримерный гуанин нуклеотид-связывающих белков (G-белков). G-белки — это белки, состоящие из трех субъединиц: альфа-, бета-, гамма-субъединиц, ответственных за передачу сигнала от рецепторов к внутриклеточным эффекторным белкам. Полиморфизм гена GNB3 основан на точечной замене основания цитозина на тимин в 10-м экзоне, это приводит к синтезу укороченного белка, что в свою очередь нарушает передачу внутриклеточных сигналов. Данный полиморфизм относится к факторам риска развития различных соматических патологий. Генотип Т/Т ассоциирован с сосудистыми патологиями, таким как инсульты и инфаркты миокарда [64].

А.С. Власова с соавторами (2021) для оценки взаимосвязи генетических факторов (полиморфизма и экспрессии КГБЧ, мелатониновых рецепторов) с риском прогрессирования ПОУГ 115 пациентам со стабильной и прогрессирующей глаукомой провели типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для генов CLOCK rs1801260 Т/С и рецепторов мелатонина MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963. Исследование показало влияние полиморфизма часового гена CLOCK rs1801260 ТТ на фазовые особенности динамики ВГД и амплитуду ЦР ВГД. Суточные паттерны

динамики ТТ у пациентов со стабильной и прогрессирующей глаукомой имеют значимые различия в зависимости от кофактора полиморфизма гена CLOCK rs1801260 Т/С. Гомозиготный генотип ТТ, в частности, характеризуется снижением ТТ в утренние часы, наиболее выраженным у пациентов со С-ПОУГ. Фактором, влияющим на ритм продукции мелатонина слюны при ПОУГ, оказались полиморфизмы генов MTNR1B, а также CLOCK rs1801260 Т/С. Сочетание генотипов ТТ гена CLOCK rs1801260 и СG гена рецептора мелатонина второго типа MTNR1B, вероятно, может взаимно потенцировать фазовый сдвиг синтеза мелатонина на более позднее время у пациентов с ПОУГ. Кроме того, у лиц с генотипом CLOCK rs1801260 ТТ наблюдался более низкий уровень мелатонина в ночное время, что, однако, наблюдается только в сочетании с носительством G-аллеля гена MTNR1B [44]. Таким образом, хронобиологическим и генетическим исследованиям факторов риска возникновения и прогрессирования ПОУГ посвящено множество отечественных и зарубежных исследований, однако, вопрос взаимосвязи полиморфизмов КГБЧ с развитием ПОУГ остается актуальным для изучения.

### Ассоциация нарушений липидного обмена у пациентов с ПОУГ и полиморфизма ключевых генов биологических часов

Одним из благоприятных эффектов мелатонина является его способность снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови путем уменьшения синтеза и всасывания холестерина, активации рецепторов ХС ЛПНП, а также усиления расщепления холестерина на желчные кислоты [65–67]. Кроме этого, доказано атеропротективное действие мелатонина: снижение синтеза эндотелиальных молекул адгезии, сокращение жировой инфильтрации эндотелия, ингибирование перекисного окисления липидов.

Мутации рецепторов мелатонина (MTNR1A и MTNR1B) могут ослаблять положительное действие гормона как на клеточном уровне, так и на уровне организма в целом [68].

Ю.Е. Филипповой с соавт. (2022) выявлены взаимосвязи полиморфизма циркадного гена CLOCK rs1801260 Т/С и гена MTNR1B rs10830963 с нарушениями метаболизма липидов у пациентов с прогрессированием ПОУГ. В исследовании приняли участие 47 пациентов с развитой стадией ПОУГ (28 женщин и 19 мужчин) в возрасте  $67,6 \pm 2,6$  года. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы сравнения (36 П-ПОУГ, 31 С-ПОУГ). Об изменении показателей липидного профиля сыворотки крови судили по динамике общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Генетический анализ методом ПЦР проводился у 16 пациентов (8 С-ПОУГ, 8 П-ПОУГ).

Для ХС ЛПВП определяющим являлся аллель С полиморфизма гена CLOCK rs1801260 Т/С (генотип ТТ), для ХС ЛПНП — аллель G (генотип CG) гена MTNR1B rs10830963. Авторами установлено, что носители G-аллеля гена MTNR1B rs10830963 имели тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы [69].

Потеря ГКС у пациентов сопряжена с нарушениями липидного обмена, зависящим от времени суток, в частности, снижением ХС ЛПВП при повышении ТГ утром и ХС ЛПНП вечером, при этом вечерний подъём ХС ЛПНП связан с генотипом CLOCK rs1801260 Т/Т [70].

Вопрос взаимосвязи особенностей суточной динамики метаболизма липидов при ПОУГ в зависимости от полиморфизма КГБЧ изучен недостаточно и будет предметом будущих исследований.

### **Зависимость нарушений суточных ритмов, качества сна и уровня депрессии от потери ГКС при глаукоме**

По мере развития и прогрессирования ПОУГ увеличивается повреждение мГКС, приводящее к снижению передачи светового сигнала в СХЯ гипоталамуса. Это может провоцировать нарушение синхронизации циркадных ритмов, снижение дневной активности и ухудшение качества сна [9, 13].

Работа В.В. Нероева с соавторами (2020) посвящена исследованию взаимосвязи нарушения суточного ритма ВГД с потерей ГКС при глаукоме. Параметры 24-часового ритма ВГД оценивались у 115 пациентов с ПОУГ (65 С-ПОУГ, 50 П-ПОУГ) и соотносились с фазой «маркерного» циркадного температурного ритма каждого пациента. Повреждение ГКС оценивалось с помощью оптической когерентной томографии высокой чёткости. Внутренний фазовый сдвиг между ВГД и температурой тела постепенно увеличивался по мере прогрессирования ПОУГ. Авторы пришли к выводу, что GLV выше 10%...15% может быть пороговым значением для проявления фазовых нарушений циркадных ритмов ВГД и ТТ [71].

Связь прогрессирующей потери ГКС с задержкой фазы циркадного температурного ритма и нарушением сна при ПОУГ изучена Д.Г. Губиным с соавт. (2019). Проводился анализ циркадного ритма ТТ и характеристики сна у 115 человек с ПОУГ (65 С-ПОУГ, 50 П-ПОУГ). С помощью оптической когерентной томографии высокой чёткости оценивали GLV, по амплитуде паттерн-электроретинограммы — функциональную способность ГКС. Все участники самостоятельно проводили 21 круглосуточное измерение ТТ в течение 72 часов и вели дневники активности/сна. Результаты показали выраженное нарушение ЦР и его прогрессирование

по мере увеличения повреждения ГКС. В группе с П-ПОУГ выявлено смещение средней фазы ЦР ТТ примерно на 5 часов. Задержка циркадного ритма сна и сокращение его продолжительности коррелировали со снижением GLV свыше 15% [72].

С.Р. Gracitelli et al. (2016) доказали, что снижение функции мГКС при глаукоме ассоциировано со снижением качества сна по данным полисомнографии [73]. М. Boland et al. (2019) в своей работе описали ассоциацию качественных и количественных характеристик сна у пациентов с ПОУГ со степенью повреждения ГКС. Негативные последствия (трехкратное увеличение риска прогрессирования ПОУГ) имеет как недосып (менее 3 часов), так и сон от 10 ч в сутки и более. Пациенты, которым необходимо менее 10 или более 30 минут, чтобы заснуть, имели в 2 раза больше шансов развития глаукомы, чем те, кому требуется 10–30 минут [74].

Связь уровня депрессии с потерей ГКС и полиорфизмом гена G-белка при глаукоме доказана в работе Д.Г. Губина с соавт. (2023). Уровень депрессии у 115 пациентов с диагнозом ПОУГ оценивали с помощью опросника Бека (Beck Depression Inventory II), включающий в себя 21 вопрос–утверждение наиболее часто встречаемых симптомов и жалоб. Каждый пункт опросника состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжировали по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Повреждение ГКС оценивали с помощью оптической когерентной томографии высокой чёткости, а их функцию — с помощью паттерн-электроретинограммы. У 15 пациентов с ПОУГ в лабораторных условиях проводили анализ восьми полиморфизмов КГБЧ методом ПЦР. Авторы доказали взаимосвязь депрессии с потерей ГКС, особенно при потере более 15% ГКС. Высокий уровень депрессии был связан с полиморфизмом GNβ3 825C>T (dbSNP rs5443) [75].

В ходе изучения клинико-генотипических особенностей течения ПОУГ А.С. Власовой с соавт. (2021) обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между нарушениями сна и индексами глобальных и фокальных потерь ГКС, а также между продолжительностью сна и динамикой сдвига фазы ЦР ТТ при прогрессировании ПОУГ. Продолжительность, качество и фазовые показатели сна оценивали у 115 пациентов в возрасте 53–86 лет (в среднем 68,8±7,9 года) с разными вариантами течения глаукомы с помощью дневников сна и Питтсбургского опросника (PSQI). Данный опросник позволяет оценить основные показатели сна: субъективное качество, латентность, длительность, субъективная оценка достаточности количества, нарушения сна; использование снотворных медикаментов; нарушение дневного функционирования. Для объективной оценки показателей сна дополнительно осуществлялся 72-часовой амбулаторный мониторинг сна

и активности с помощью трехосевого акселерометра, фиксирующего положение и движения руки и тела. Авторы использовали актиграфию — метод, позволяющий оценить суточный ритм сна и бодрствования. Учет движений происходил на основе регистрации ускорения, которое понимается как показатель перемещения и включает изменение скорости, с которой данное расстояние преодолевается. Данный метод рекомендуется для оценки характеристик сна, при невозможности использования полисомнографии, для диагностики цинсомнии, а также оценки показателей ритма сна – бодрствования при суточном мониторинге других физиологических показателей. Всем пациентам проводили исследование суточного профиля мелатонина и типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Результаты PSQI выявили значительное снижение качества, латентности и эффективности сна в группе П-ПОУГ. Авторами подтверждено снижение продолжительности сна (~6 ч). Сдвиг фазы сна на более поздние часы у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора MTNR1B rs10830963 выявлен у пациентов с прогрессирующей глаукомой [44].

## Литература

- Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology Int* 2017; 34(8):1136-1148. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1347670>
- Gubin D., Weinert D. Temporal order deterioration and circadian disruption with age 1. Central and peripheral mechanisms. *Advances in Gerontology* 2015; 5:209-218.
- 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; 6:10-20.
- Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-Dependent Changes of the Temporal Order – Causes and Treatment. *Curr Aging Sci* 2016; 9:14-25. <https://doi.org/10.2174/1874609809666151130215824>
- 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 Int* 2017; 34(5):632-649. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632>
- La Morgia C., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A., Carelli V. Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Frontiers in Neurology* 2017; 8:162. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00162>
- 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):51-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.007>
- Баранова Н.А., Куроедов А.В., Овчинников Ю.В. Новые факторы, определяющие вариабельность циркадианных ритмов офтальмотонуса, и показателя перфузионного давления у больных глаукомой. *Офтальмология* 2016; 13(1):20-24. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-20-24>
- Girardin J-L., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *Journal of Circadian Rhythms* 2008; 6:1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>
- Jean-Louis G., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J Circadian Rhythms* 2008; 6:1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>

## Заключение

Суммируя современные данные, можно сделать вывод о том, что при диагностике глаукомы необходим комплексный подход, включающий клинические, генетические и хронобиологические методы.

У пациентов с прогрессирующим течением глаукомы при неэффективности комплекса консервативного и/или оперативного лечения необходимо исследование суточных профилей внутриглазного и артериального давления, ТТ, выявление генетических факторов, которые могут предопределять индивидуальный ответ на окружающий свет и мелатонин, исследование параметров сна и настроения, которые значительно снижают качество жизни данной категории пациентов. При выявлении нарушений необходима персонализированная тактика ведения, хронофармакологические подходы к коррекции местного и системного гипотензивного лечения, назначение хронобиотиков, нейропротекторных препаратов, светотерапия.

В настоящее время хронобиологические методы диагностики при глаукоме представляют особый интерес во всем мире и продолжают по сей день.

## References

- Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology Int* 2017; 34(8):1136-1148. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1347670>
- Gubin D., Weinert D. Temporal order deterioration and circadian disruption with age 1. Central and peripheral mechanisms. *Advances in Gerontology* 2015; 5:209-218.
- 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; 6:10-20.
- Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-Dependent Changes of the Temporal Order – Causes and Treatment. *Curr Aging Sci* 2016; 9:14-25. <https://doi.org/10.2174/1874609809666151130215824>
- 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 Int* 2017; 34(5):632-649. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632>
- La Morgia C., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A., Carelli V. Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Frontiers in Neurology* 2017; 8:162. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00162>
- 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):51-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.007>
- Baranova N.A., Kuroedov A.V., Ovchinnikov Yu.V. New factors determining the variability of circadian rhythms of ophthalmotonus and perfusion pressure in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 13(1):20-24. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-20-24>
- Girardin J-L., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *Journal of Circadian Rhythms* 2008; 6:1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>
- Jean-Louis G., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J Circadian Rhythms* 2008; 6:1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>

11. Gubin D., Weinert D. Melatonin, circadian rhythms and glaucoma: Current perspective. *Neural Regen Res* 2022; 17:1759-1760. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332149>
12. Gubin D., Malishevskaya T., Weinert D., Zakharova E., Astakhov S., Cornelissen G. Circadian Disruption in Glaucoma: Causes, Consequences, and Countermeasures. *Front Biosci* 2024; 29(12):410. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2912410>
13. Drouyer E., Dkhissi-Benyahya O., Chiquet C. et al. Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE* 2008; 3(12):e3931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003931>
14. Liu J.H.; Kripke D.F.; Hoffman R.E.; Twa M.D. et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2707-2712.
15. Gracitelli C.P., Duque-Chica G.L., Roizenblatt M., Moura A.L. et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(6):1139-1148. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.030>
16. Lax P., Ortuño-Lizarán I., Maneu V., Vidal-Sanz M. et al. Photosensitive Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells in Health and Disease: Implications for Circadian Rhythms. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13):3164. <https://doi.org/10.3390/ijms20133164>
17. 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. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-5-4>
18. Guido M.E. et al. Inner retinal circadian clocks and non-visual photoreceptors: Novel players in the circadian system. *Progress in Neurobiology* 2010; 92(4):484-504. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.005>
19. Ikegami K., Shigeyoshi Y., Masubuchi S. Circadian Regulation of IOP Rhythm by Dual Pathways of Glucocorticoids and the Sympathetic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(3):26. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.26>
20. Ikegami K. Circadian rhythm of intraocular pressure. *J Physiol Sci* 2024; 74(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12576-024-00905-8>
21. Dekking H.M., Coster H.D. Dynamic tonometry. *Ophthalmologica* 1967; 154(1):59-74. <https://doi.org/10.1159/000305149>
22. Iliiev M.E., Goldblum D., Katsoulis K., Amstutz C. et al. Comparison of rebound tonometry with Goldmannapplanation tonometry and correlation with central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(7):833-835. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.089870>
23. Greene M., Gilman B. Intraocular pressure measurement with instrumented contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1974; 13:299-302.
24. Bhartiya S., Gangwani M., Kalra R.B., Aggarwal A. et al. 24-hour Intraocular pressure monitoring: the way ahead. *Rom J Ophthalmol* 2019; 63(4):315-320.
25. Todani A., Behlau I., Fava M.A. et al. Intraocular pressure measurement by radio wave telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:9573-9580. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7878>
26. Tan S., Baig N., Hansapinyo L. et al. Comparison of selfmeasured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. *PLoS ONE* 2017; 12(3):e0173905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173905>
27. Fogagnolo P., Orzalesi N., Ferreras A., Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(5):2209-2215. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2889>
28. Song Y.K., Lee C-K., Kim J. et al. Instability of 24-hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross-sectional study. *BMC Ophthalmology* 2014; 14:127. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-127>
29. Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В., Власова А.С. и др. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(4):35-42. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42>
30. Губин Д.Г., Малишевская Т.Н., Вайнерт Д., Астахов С.Ю. и др. Особенности циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей первичной открытоугольной глаукоме. *Тюменский медицинский журнал* 2018;20(3):3-9.
11. Gubin D., Weinert D. Melatonin, circadian rhythms and glaucoma: Current perspective. *Neural Regen Res* 2022; 17:1759-1760. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332149>
12. Gubin D., Malishevskaya T., Weinert D., Zakharova E., Astakhov S., Cornelissen G. Circadian Disruption in Glaucoma: Causes, Consequences, and Countermeasures. *Front Biosci* 2024; 29(12):410. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2912410>
13. Drouyer E., Dkhissi-Benyahya O., Chiquet C. et al. Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE* 2008; 3(12):e3931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003931>
14. Liu J.H.; Kripke D.F.; Hoffman R.E.; Twa M.D. et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2707-2712.
15. Gracitelli C.P., Duque-Chica G.L., Roizenblatt M., Moura A.L. et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(6):1139-1148. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.030>
16. Lax P., Ortuño-Lizarán I., Maneu V., Vidal-Sanz M. et al. Photosensitive Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells in Health and Disease: Implications for Circadian Rhythms. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13):3164. <https://doi.org/10.3390/ijms20133164>
17. 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. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-5-4>
18. Guido M.E. et al. Inner retinal circadian clocks and non-visual photoreceptors: Novel players in the circadian system. *Progress in Neurobiology* 2010; 92(4):484-504. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.005>
19. Ikegami K., Shigeyoshi Y., Masubuchi S. Circadian Regulation of IOP Rhythm by Dual Pathways of Glucocorticoids and the Sympathetic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(3):26. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.26>
20. Ikegami K. Circadian rhythm of intraocular pressure. *J Physiol Sci* 2024; 74(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12576-024-00905-8>
21. Dekking H.M., Coster H.D. Dynamic tonometry. *Ophthalmologica* 1967; 154(1):59-74. <https://doi.org/10.1159/000305149>
22. Iliiev M.E., Goldblum D., Katsoulis K., Amstutz C. et al. Comparison of rebound tonometry with Goldmannapplanation tonometry and correlation with central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(7):833-835. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.089870>
23. Greene M., Gilman B. Intraocular pressure measurement with instrumented contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1974; 13:299-302.
24. Bhartiya S., Gangwani M., Kalra R.B., Aggarwal A. et al. 24-hour Intraocular pressure monitoring: the way ahead. *Rom J Ophthalmol* 2019; 63(4):315-320.
25. Todani A., Behlau I., Fava M.A. et al. Intraocular pressure measurement by radio wave telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:9573-9580. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7878>
26. Tan S., Baig N., Hansapinyo L. et al. Comparison of selfmeasured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. *PLoS ONE* 2017; 12(3):e0173905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173905>
27. Fogagnolo P., Orzalesi N., Ferreras A., Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(5):2209-2215. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2889>
28. Song Y.K., Lee C-K., Kim J. et al. Instability of 24-hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross-sectional study. *BMC Ophthalmology* 2014; 14:127. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-127>
29. Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemcova I.V., Vlasova A.S. et al. 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. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42>
30. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Weinert D., Astakhov S.Yu. et al. Features of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive primary open-angle glaucoma. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal* 2018; 20(3):3-9.

31. Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P., Fasanella V. et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(1):e14-21. <https://doi.org/10.1111/aos.12408>
32. Mallick J., Devi L., Malik P.K., Mallick J. Update on Normal Tension Glaucoma. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2016; 11(2):204-208. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.183914>
33. Van Eijgen J., Melgarejo J.D., Van Laeken J., Van der Pluijm C. et al. The Relevance of Arterial Blood Pressure in the Management of Glaucoma Progression: A Systematic Review. *Am J Hypertens* 2024; 37(3):179-198. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpad111>
34. Kim K.E., Oh S., Baek S.U., Ahn S.J. et al. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):10056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66914-w>
35. Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., Rainer G. et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):834-839. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0461>
36. Samsudin A., Isaacs N., Tai M.L., Ramli N. et al. Ocular perfusion pressure and ophthalmic artery flow in patients with normal tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 14(16):39. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0215-3>
37. Sung K.R., Lee S., Park S.B., Choi J. et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5266-5274. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3716>
38. Flammer J., Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(2):162-173. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.08.012>
39. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Биоритмы и возраст. *Успехи физиологических наук* 1991; 1(22):77-96.
40. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Куликова С.В. Спектральная структура биоритмов температуры тела в онтогенезе человека. *Успехи современного естествознания* 2006; 12:48-51.
41. Ogren J.M. The inaccuracy of axillary temperatures measured with an electronic thermometer. *Am J Dis Child* 1990; 144(1):109-111. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1990.02150250121048>
42. Monnard C.R., Fares E.J., Calonne J., Miles-Chan J.L. et al. Issues in Continuous 24-h Core Body Temperature Monitoring in Humans Using an Ingestible Capsule Telemetric Sensor. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:130. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00130>
43. Ortiz-Tudela E., Martinez-Nicolas A., Compos M. et al. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* 2010; 11(6):10-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000996>
44. Власова А.С., Петров С.А., Малишевская Т.Н., Губин Д.Г. и др. Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(4):38-45. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45>
45. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. *Int J Mol Sci* 2014; 15(12):23448-23500. <https://doi.org/10.3390/ijms151223448>
46. Ciulla L., Moortthy M. et al. Circadian Rhythm and Glaucoma: What do We Know? *J Glaucoma* 2020; 29(2):127-132. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001402>
47. Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 11(6):1048-1053.
48. Ma X-P., Shen M-Y., Shen G-L., Qi Q-R. et al. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *International Journal of Ophthalmology* 2018; 11(8):1337-1341. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.08.14>
49. Uz, T. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.01.002>
31. Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P., Fasanella V. et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(1):e14-21. <https://doi.org/10.1111/aos.12408>
32. Mallick J., Devi L., Malik P.K., Mallick J. Update on Normal Tension Glaucoma. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2016; 11(2):204-208. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.183914>
33. Van Eijgen J., Melgarejo J.D., Van Laeken J., Van der Pluijm C. et al. The Relevance of Arterial Blood Pressure in the Management of Glaucoma Progression: A Systematic Review. *Am J Hypertens* 2024; 37(3):179-198. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpad111>
34. Kim K.E., Oh S., Baek S.U., Ahn S.J. et al. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):10056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66914-w>
35. Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., Rainer G. et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):834-839. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0461>
36. Samsudin A., Isaacs N., Tai M.L., Ramli N. et al. Ocular perfusion pressure and ophthalmic artery flow in patients with normal tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 14(16):39. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0215-3>
37. Sung K.R., Lee S., Park S.B., Choi J. et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5266-5274. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3716>
38. Flammer J., Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(2):162-173. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.08.012>
39. Gubin D.G., Weinert D. Biorhythms and age. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 1991; 1(22):77-96.
40. Gubin G.D., Gubin D.G., Kulikova S.V. Spectral structure of body temperature biorhythms in human ontogenesis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 12:48-51.
41. Ogren J.M. The inaccuracy of axillary temperatures measured with an electronic thermometer. *Am J Dis Child* 1990; 144(1):109-111. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1990.02150250121048>
42. Monnard C.R., Fares E.J., Calonne J., Miles-Chan J.L. et al. Issues in Continuous 24-h Core Body Temperature Monitoring in Humans Using an Ingestible Capsule Telemetric Sensor. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:130. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00130>
43. Ortiz-Tudela E., Martinez-Nicolas A., Compos M. et al. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* 2010; 11(6):10-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000996>
44. Vlasova A.S., Petrov S.A., Malishevskaya T.N., Gubin D.G. et al. The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2021; 14(4):38-45. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45>
45. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. *Int J Mol Sci* 2014; 15(12):23448-23500. <https://doi.org/10.3390/ijms151223448>
46. Ciulla L., Moortthy M. et al. Circadian Rhythm and Glaucoma: What do We Know? *J Glaucoma* 2020; 29(2):127-132. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001402>
47. Gubin D.G. The variety of physiological effects of melatonin. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 11(6):1048-1053.
48. Ma X-P., Shen M-Y., Shen G-L., Qi Q-R. et al. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *International Journal of Ophthalmology* 2018; 11(8):1337-1341. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.08.14>
49. Uz, T. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.01.002>

50. Wiechmann A.F., Summers J.A. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(2):137-160. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.10.001>
51. Carracedo G., Carpen C., Concepción P., Diaz V. et al. Presence of melatonin in human tears. *Journal of Optometry* 2017; 10(1):3-4. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.03.002>
52. Alkozi H.A., Navarro G., Aguinaga D., Reyes-Resin I. et al. Adrenomelatonin receptor complexes control ion homeostasis and intraocular pressure - their disruption contributes to hypertensive glaucoma. *Br J Pharmacol* 2020; 177(9):2090-2105. <https://doi.org/10.1111/bph.14971>
53. Dal Monte M., Cammalleri M., Amato R., Pezzino S. et al. A Topical Formulation of Melatonergic Compounds Exerts Strong Hypotensive and Neuroprotective Effects in a Rat Model of Hypertensive Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23):9267. <https://doi.org/10.3390/ijms21239267>
54. Martínez-Águila A., Fonseca B., M.J.Pérez de Lara, Pintor J. Effect of Melatonin and 5-Methoxycarbonylamino-N-Acetyltryptamine on the Intraocular Pressure of Normal and Glaucomatous Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357:293-299. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.231456>
55. Pintor J., Martín L., Pelaez T. et al. Involvement of melatonin MT3 receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001; 416(3):251-254. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00864-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00864-0)
56. Viggano S.R., Koskela T.K., Klee G.G. et al. The effect of melatonin on the aqueous humor flow in humans during the day. *Ophthalmology* 1994; 101(2):326-331. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31332-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31332-7)
57. Skene D., Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* 2007; 8(6):651-655. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.013>
58. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 2006; 5(1):33-51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>
59. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T. et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo. *Circ Res* 2006; 98(4):532-539. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000204504.25798.a8>
60. Lo M.T., Bardin C., Yang Y-W. et al. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. *International Journal of Obesity* 2018; 42(2):190-197. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.168>
61. Cox K., Takahashi J. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *Journal of Molecular Endocrinology* 2019; 63(4):93-102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>
62. Walker W.H., Walton J.C., Devries A.C., Nelson R.J. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
63. Dalvin L.A., Fautsch M.P. Analysis of Circadian Rhythm Gene Expression With Reference to Diurnal Pattern of Intraocular Pressure in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(4):2657-2663. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16449>
64. Wenzel R. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6):489-495. <https://doi.org/10.1097/00008571-200208000-00010>
65. Sener A., Ozsavci D., Bingol-Ozakpınar O. Oxidized-LDL and Fe3+ / ascorbic acid-induced oxidative modifications and phosphatidylserine exposure in human platelets are reduced by melatonin. *Folia biologica* 2009; 55(2):45-52.
66. Ghosh P., Dey T., Majumder R., Datta M., Chattopadhyay A. et al. Insights into the antioxidative mechanisms of melatonin in ameliorating chromium-induced oxidative stress-mediated hepatic and renal tissue injuries in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2023; 173:113630. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113630>
67. Hussain S.A., Ismail S.H., Hussein K.I. Improvement of the hypolipidemic effect of lovastatin with melatonin. *Iraqi Postgrad Med J* 2004; 3:343-346.
68. Chen D., Zhang T., Lee T.H. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules* 2020; 10(8):1158. <https://doi.org/10.3390/biom10081158>
50. Wiechmann A.F., Summers J.A. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(2):137-160. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.10.001>
51. Carracedo G., Carpen C., Concepción P., Diaz V. et al. Presence of melatonin in human tears. *Journal of Optometry* 2017; 10(1):3-4. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.03.002>
52. Alkozi H.A., Navarro G., Aguinaga D., Reyes-Resin I. et al. Adrenomelatonin receptor complexes control ion homeostasis and intraocular pressure - their disruption contributes to hypertensive glaucoma. *Br J Pharmacol* 2020; 177(9):2090-2105. <https://doi.org/10.1111/bph.14971>
53. Dal Monte M., Cammalleri M., Amato R., Pezzino S. et al. A Topical Formulation of Melatonergic Compounds Exerts Strong Hypotensive and Neuroprotective Effects in a Rat Model of Hypertensive Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23):9267. <https://doi.org/10.3390/ijms21239267>
54. Martínez-Águila A., Fonseca B., M.J.Pérez de Lara, Pintor J. Effect of Melatonin and 5-Methoxycarbonylamino-N-Acetyltryptamine on the Intraocular Pressure of Normal and Glaucomatous Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357:293-299. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.231456>
55. Pintor J., Martín L., Pelaez T. et al. Involvement of melatonin MT3 receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001; 416(3):251-254. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00864-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00864-0)
56. Viggano S.R., Koskela T.K., Klee G.G. et al. The effect of melatonin on the aqueous humor flow in humans during the day. *Ophthalmology* 1994; 101(2):326-331. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31332-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31332-7)
57. Skene D., Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* 2007; 8(6):651-655. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.013>
58. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 2006; 5(1):33-51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>
59. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T. et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo. *Circ Res* 2006; 98(4):532-539. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000204504.25798.a8>
60. Lo M.T., Bardin C., Yang Y-W. et al. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. *International Journal of Obesity* 2018; 42(2):190-197. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.168>
61. Cox K., Takahashi J. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *Journal of Molecular Endocrinology* 2019; 63(4):93-102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>
62. Walker W.H., Walton J.C., Devries A.C., Nelson R.J. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
63. Dalvin L.A., Fautsch M.P. Analysis of Circadian Rhythm Gene Expression With Reference to Diurnal Pattern of Intraocular Pressure in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(4):2657-2663. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16449>
64. Wenzel R. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6):489-495. <https://doi.org/10.1097/00008571-200208000-00010>
65. Sener A., Ozsavci D., Bingol-Ozakpınar O. Oxidized-LDL and Fe3+ / ascorbic acid-induced oxidative modifications and phosphatidylserine exposure in human platelets are reduced by melatonin. *Folia biologica* 2009; 55(2):45-52.
66. Ghosh P., Dey T., Majumder R., Datta M., Chattopadhyay A. et al. Insights into the antioxidative mechanisms of melatonin in ameliorating chromium-induced oxidative stress-mediated hepatic and renal tissue injuries in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2023; 173:113630. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113630>
67. Hussain S.A., Ismail S.H., Hussein K.I. Improvement of the hypolipidemic effect of lovastatin with melatonin. *Iraqi Postgrad Med J* 2004; 3:343-346.
68. Chen D., Zhang T., Lee T.H. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules* 2020; 10(8):1158. <https://doi.org/10.3390/biom10081158>

69. Филиппова Ю.Е., Малишевская Т.Н., Коломейчук С.Н., Губин Д.Г., Власова А.С. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упруго-эластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ в зависимости от полиморфизма генов биологических часов. *Российский офтальмологический журнал* 2022; 15(1):77-88. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>
70. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., Kolomeichuk S. et al. Daytime Lipid Metabolism Modulated by CLOCK Gene Is Linked to Retinal Ganglion Cells Damage in Glaucoma. *Applied Sciences* 2022; 12(13):6374. <https://doi.org/10.3390/app12136374>
71. Neroev V., Malishevskaya T., Weinert D., Astakhov S. et al. Disruption of 24-Hour Rhythm in Intraocular Pressure Correlates with Retinal Ganglion Cell Loss in Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020; 22(1):359. <https://doi.org/10.3390/ijms22010359>
72. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., Astakhov S.Y. et al. Progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiol Int* 2019; 36(4):564-577. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1566741>
73. Gracitelli C.P.B., Duque-Chica G.L., Moura A.L. de A. et al. Relationship between Daytime Sleepiness and Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in Glaucomatous Disease. *Journal of Ophthalmology* 2016; 2016:5317371. <https://doi.org/10.1155/2016/5317371>
74. Boland M., Qiu M., Ramulu P. Association between sleep parameters and glaucoma in the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Glaucoma* 2019; 28(2):97-104. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001169>
75. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., Kolomeichuk S. et al. Depression scores are associated with retinal ganglion cells loss. *J Affect Disord* 2023; 333:290-296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.039>
69. Filippova Yu.E., Malishevskaya T.N., Kolomeichuk S.N., Gubin D.G., Vlasova A.S. The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock. *Russian Ophthalmological Journal* 2022; 15(1):78-88. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>
70. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., Kolomeichuk S. et al. Daytime Lipid Metabolism Modulated by CLOCK Gene Is Linked to Retinal Ganglion Cells Damage in Glaucoma. *Applied Sciences* 2022; 12(13):6374. <https://doi.org/10.3390/app12136374>
71. Neroev V., Malishevskaya T., Weinert D., Astakhov S. et al. Disruption of 24-Hour Rhythm in Intraocular Pressure Correlates with Retinal Ganglion Cell Loss in Glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020; 22(1):359. <https://doi.org/10.3390/ijms22010359>
72. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., Astakhov S.Y. et al. Progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiol Int* 2019; 36(4):564-577. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1566741>
73. Gracitelli C.P.B., Duque-Chica G.L., Moura A.L. de A. et al. Relationship between Daytime Sleepiness and Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in Glaucomatous Disease. *Journal of Ophthalmology* 2016; 2016:5317371. <https://doi.org/10.1155/2016/5317371>
74. Boland M., Qiu M., Ramulu P. Association between sleep parameters and glaucoma in the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Glaucoma* 2019; 28(2):97-104. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001169>
75. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., Kolomeichuk S. et al. Depression scores are associated with retinal ganglion cells loss. *J Affect Disord* 2023; 333:290-296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.039>