АЛЛОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА И ГЛАУКОМА ДЕСТКОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Туракулова Дильфуза Мухитдиновна
PhD, DSc, доцент кафедры Офтальмологии
и детской офтальмологии Ташкентского
Государственного медицинского университета
Халмуратова Ыгбал Туремурат кызы
Ташкентский Государственный
медицинский университет
https://doi.org/10.5281/zenodo.23121464

АННОТАЦИЯ: Глаукома остаётся одной из ведущих причин необратимой слепоты, а её ранняя диагностика у детей осложняется бессимптомным течением заболевания и ограниченными возможностями функционального обследования в педиатрической практике. В последние годы всё большее внимание уделяется системным, а не только офтальмологическим механизмам развития глаукомы, в частности концепции аллостатической нагрузки — интегрального показателя «износа» организма в ответ на хронический стресс. Целью настоящего обзора является систематизация данных отечественной и зарубежной литературы о связи компонентов аллостатической нагрузки (артериального давления, вариабельности сердечного ритма, гликированного гемоглобина, холестерина липопротеидов высокой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата) с риском глаукомы, включая ювенильные формы. Проанализированы данные о вегетативной дисфункции, хроническом воспалении, окислительном стрессе и нейроэндокринной дизрегуляции как патогенетических звеньях, связывающих аллостатическую нагрузку с нарушением регуляции внутриглазного давления и перфузии диска зрительного нерва. Показано, что аллостатическая нагрузка уже применялась в офтальмологии у пожилых пациентов с глаукомой, однако у детей, тем более у детей с подозрением на глаукому, подобные исследования отсутствуют. Обосновывается научная новизна и клиническая целесообразность включения индекса аллостатической нагрузки в алгоритм обследования детей группы риска по глаукоме.

Ключевые слова: аллостатическая нагрузка; глаукома у детей; вариабельность сердечного ритма; кортизол; дегидроэпиандростерона сульфат; С-реактивный белок; подозрение на глаукому.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома — хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, остающаяся одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире [10]. Хотя классически глаукому ассоциируют с патологией лиц старше 40 лет, ювенильные и врождённые формы заболевания, несмотря на низкую распространённость, приводят к особенно тяжёлым и стойким зрительным нарушениям ввиду позднего выявления, сложности

проведения стандартных функциональных исследований (периметрии, гониоскопии) у детей и бессимптомного течения на ранних стадиях [10, 11].

Диагностика ювенильной глаукомы и «подозрения на глаукому» у детей и подростков сопряжена с существенными трудностями: клиническая картина на ранних стадиях, как правило, малосимптомна, а достоверная интерпретация пограничных значений внутриглазного давления, показателей диска зрительного нерва и данных гониоскопии у ребёнка требует сопоставления с рядом дополнительных клинических и функциональных критериев и нередко — длительного динамического наблюдения [10, 11]. Действующий клинический протокол диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы в Республике Узбекистан фиксирует ряд системных факторов, в частности сниженное глазное перфузионное давление, в числе значимых для стратификации риска, наряду с локальными офтальмологическими показателями [12].

Вместе с тем традиционный диагностический алгоритм (тонометрия, гониоскопия, офтальмоскопия диска зрительного нерва, при возможности — периметрия и оптическая когерентная томография) отражает преимущественно локальные, офтальмологические изменения и не учитывает системное функциональное состояние организма ребёнка, хотя патогенез глаукомы, особенно её нормотензивных и рано манифестирующих форм, всё чаще рассматривается как результат сочетанного действия механического (внутриглазное давление), сосудистого и нейроэндокринного факторов [13–17, 22].

В последние десятилетия для описания кумулятивного эффекта хронического стресса на организм в физиологии и клинической медицине активно используется концепция аллостатической нагрузки (allostatic load), впервые предложенная McEwen и Stellar [1] и в дальнейшем развитая в виде многокомпонентного индекса, объединяющего сердечно-сосудистые, метаболические, воспалительные и нейроэндокринные биомаркеры [2, 3]. Аллостатическая нагрузка уже нашла применение в офтальмологии: показано, что её компоненты статистически значимо отклоняются от референсных значений у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и диабетической ретинопатией [8, 9]. Однако подобные исследования в педиатрической офтальмологии, тем более применительно к детям с подозрением на глаукому, в доступной литературе отсутствуют.

Целью настоящего обзора является систематизация и критический анализ данных отечественной и зарубежной литературы о патофизиологической связи отдельных компонентов аллостатической нагрузки — артериального давления и вариабельности сердечного ритма, гликированного гемоглобина, холестерина липопротеидов высокой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата — с риском глаукомы, а также обоснование целесообразности включения индекса аллостатической нагрузки в алгоритм обследования детей группы риска по глаукоме.

Задачи обзора: 1) охарактеризовать концепцию аллостатической нагрузки и её применимость в педиатрической практике; 2) проанализировать патогенетические механизмы, связывающие каждый из компонентов индекса аллостатической нагрузки с регуляцией внутриглазного давления и перфузией диска зрительного нерва; 3) оценить

степень изученности данной проблемы у детей и определить основные направления дальнейших исследований.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ

Аллостаз определяется как процесс активной адаптации физиологических систем организма к меняющимся внешним и внутренним требованиям, а аллостатическая нагрузка — как цена этой адаптации, накапливающаяся при многократном или хроническом воздействии стрессоров [1, 7]. В классической модели Juster, McEwen и Lupien [2] индекс аллостатической нагрузки формируется на основе биомаркеров четырёх основных систем: сердечно-сосудистой (артериальное давление, частота сердечных сокращений), метаболической (гликированный гемоглобин, липидный профиль), воспалительной (С-реактивный белок) и нейроэндокринной (кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат). Проведённый недавно масштабный мультикогортный метаанализ индивидуальных данных [3] подтвердил, что именно пять–шесть биомаркеров — С-реактивный белок, частота сердечных сокращений в покое, холестерин липопротеидов высокой плотности, отношение окружности талии к росту и гликированный гемоглобин — обладают наибольшей и наиболее устойчивой прогностической значимостью в отношении неблагоприятных исходов здоровья, что подтверждает обоснованность их использования в качестве «ядра» индекса аллостатической нагрузки.

Применимость концепции аллостатической нагрузки в педиатрической популяции подтверждена рядом исследований: Calcaterra и соавт. [5] показали возможность и клиническую значимость оценки аллостатической нагрузки у детей, в том числе с избыточной массой тела, а систематический обзор Condon [6] обобщил доступные педиатрические биомаркеры хронического стресса, отметив принципиальную аналогию с взрослым индексом при необходимости использования возрастных референсных диапазонов. Danese и McEwen [4] продемонстрировали связь неблагоприятного детского опыта с формированием повышенной аллостатической нагрузки и последующим риском заболеваний, ассоциированных с возрастом, что подчёркивает значимость раннего, в том числе детского, периода для профилактической стратификации риска.

В русскоязычной литературе понятие аллостаза и аллостатической нагрузки подробно рассмотрено Севрюковой [7], которая обосновала разграничение физиологически и клинически обусловленного аллостаза. Принципиально важным для настоящего обзора является то, что концепция аллостатической нагрузки уже применялась непосредственно в офтальмологии: Фабрикантов и соавт. [8] установили, что все составляющие аллостатической нагрузки у пожилых пациентов с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией статистически значимо отличаются от референсных значений, что было предложено авторами в качестве объективного инструмента оценки возрастной жизнеспособности офтальмологических больных. В последующей работе той же группы авторов [9] в качестве наиболее информативных биомаркеров аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией были выделены гликированный гемоглобин, гомоцистеин, триглицериды и альбумин.

Таким образом, к настоящему моменту в литературе существуют два самостоятельных, но пока не объединённых массива данных: (а) доказательства применимости и информативности индекса аллостатической нагрузки в офтальмологии, включая глаукому, но исключительно у пожилых пациентов, и (б) доказательства применимости индекса аллостатической нагрузки в педиатрии применительно к другим состояниям (ожирение, неблагоприятный детский опыт, хроническая боль), но не применительно к офтальмологической патологии. Целенаправленных исследований, объединяющих аллостатическую нагрузку и подозрение на глаукому у детей, в доступной литературе не обнаружено, что и определяет научную новизну и актуальность дальнейшего анализа, представленного в настоящем обзоре.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор выполнен на основе анализа публикаций, найденных в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar, а также в российских наукометрических базах eLIBRARY.RU и «КиберЛенинка». Поиск проводился по ключевым словам и их комбинациям на русском и английском языках: «аллостатическая нагрузка» / allostatic load, «глаукома у детей» / pediatric glaucoma, «ювенильная глаукома» / juvenile open-angle glaucoma, «вариабельность сердечного ритма» / heart rate variability, «кортизол» / cortisol, «С-реактивный белок» / C-reactive protein, «гликированный гемоглобин» / HbA1c, «дегидроэпиандростерона сульфат» / DHEA-S, «подозрение на глаукому у детей» / pediatric glaucoma suspect. Глубина поиска охватывала период с 1993 по 2026 гг. (с учётом основополагающей работы McEwen и Stellar [1] как точки отсчёта концепции).

В обзор включались оригинальные клинические и экспериментальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, а также действующие клинические протоколы, опубликованные в рецензируемых источниках и содержащие данные о связи хотя бы одного из компонентов аллостатической нагрузки с глаукомой, внутриглазным давлением либо перфузией диска зрительного нерва, либо описывающие применимость концепции аллостатической нагрузки в педиатрической популяции. Из обзора исключались публикации без полнотекстового доступа к результатам, тезисы конференций без сопоставимых числовых данных и источники, не прошедшие рецензирование. Отбор и анализ источников проводился методом сравнительно-сопоставительного анализа с группировкой данных по системному принципу — отдельно для сердечно-сосудистого, метаболического, воспалительного и нейроэндокринного компонентов индекса аллостатической нагрузки, — что позволило проследить как самостоятельный, так и конвергентный вклад каждого компонента в патогенез глаукомы.

АНАЛИЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Сердечно-сосудистый компонент: артериальное давление и вариабельность сердечного ритма

Наиболее изученной с точки зрения связи с глаукомой является вегетативная (автономная) регуляция сердечно-сосудистой системы. Ретроспективное исследование Liu, Zhao и Zhang [13] на выборке пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

показало, что более низкая вариабельность сердечного ритма (по показателю SDNN), отражающая симпатическое преобладание в вегетативном балансе, ассоциирована с более быстрым прогрессированием глаукомного повреждения — как по данным периметрии, так и по толщине слоя нервных волокон сетчатки. Курышева с соавт. [14] в сравнительном исследовании продемонстрировали различия показателей вариабельности сердечного ритма между глаукомой с высоким и нормальным давлением, что подчёркивает диагностическую значимость этого показателя для дифференциации патогенетических форм заболевания. Wierzbowska и соавт. [15] при суточном мониторировании выявили нарушение согласованности колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с нормотензивной глаукомой, что расценивается как проявление нарушенной автономной сердечно-сосудистой регуляции. Shin и соавт. [16] связали вегетативную дисфункцию со снижением хориоидального кровотока при нормотензивной глаукоме, предложив конкретный гемодинамический механизм, посредством которого дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов может приводить к ухудшению перфузии диска зрительного нерва. Наконец, недавнее крупное исследование Yoshida и соавт. [17] с использованием частотного и временного анализа вариабельности сердечного ритма показало, что степень вегетативных изменений различается между подтипами глаукомы (первичная открытоугольная и псевдоэксфолиативная), что говорит о патогенетической неоднородности вегетативного компонента в зависимости от формы заболевания.

Данные о вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у детей с офтальмологической патологией немногочисленны, однако имеющиеся сведения обнадёживают в отношении методической реализуемости. Так, Павлова, Пилькевич и Дычко [18] при обследовании школьников 11–14 лет с патологией зрения выявили статистически значимое смещение вегетативного баланса в сторону симпатической активности (по индексу Кердо) по сравнению со здоровыми сверстниками. Это наблюдение принципиально важно для настоящего обзора: оно демонстрирует, что признаки вегетативной дисфункции регистрируются у детей с нарушениями зрения уже с помощью простых и широко доступных методов (электрокардиография, расчёт вегетативных индексов), не требующих специализированного офтальмологического оборудования, что делает сердечно-сосудистый компонент аллостатической нагрузки одним из наиболее реализуемых для включения в педиатрический скрининг.

Метаболический компонент: гликированный гемоглобин и холестерин липопротеидов высокой плотности

Систематический обзор и метаанализ Zhou и соавт. [19], обобщивший данные тринадцати исследований, показал, что сахарный диабет ассоциирован с повышением риска первичной открытоугольной глаукомы на 35–49% в зависимости от дизайна исследования, что делает гликемический статус, объективным маркером которого служит гликированный гемоглобин, одним из значимых системных факторов риска глаукомы. Более прицельные данные получены Prayitnaningsih и соавт. [20], которые обнаружили ассоциацию повышенного уровня гликированного гемоглобина и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения именно с нормотензивной глаукомой у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ сна, что

указывает на сочетанное участие метаболической дисрегуляции и субклинического воспаления в патогенезе этой формы заболевания.

Холестерин липопротеидов высокой плотности, наряду с гликированным гемоглобином, С-реактивным белком, частотой сердечных сокращений и антропометрическими показателями, входит в число пяти биомаркеров, показавших наиболее устойчивую и воспроизводимую прогностическую значимость в крупнейшем на сегодняшний день мультикогортном метаанализе индекса аллостатической нагрузки [3], что делает его включение в педиатрическую офтальмологическую оценку методологически обоснованным даже при отсутствии на сегодняшний день прямых педиатрических офтальмологических данных по этому показателю — направление, которое можно обозначить как перспективное для дальнейшего изучения.

Воспалительный компонент: высокочувствительный С-реактивный белок

История изучения связи системного воспаления с нормотензивной глаукомой неоднородна: ряд более ранних единичных исследований не обнаруживал значимых различий уровня высокочувствительного С-реактивного белка между пациентами с нормотензивной глаукомой и контрольной группой. Тем не менее наиболее актуальный и методологически строгий источник — опубликованный в 2026 г. метаанализ Le и соавт. [21], обобщивший данные обсервационных исследований, — показал статистически значимую ассоциацию повышенного уровня С-реактивного белка с нормотензивной глаукомой, что подтверждает вклад субклинического системного воспаления в патогенез заболевания и служит веским основанием для включения этого показателя в состав индекса аллостатической нагрузки при оценке офтальмологического риска.

Нейроэндокринный компонент: кортизол и дегидроэпиандростерона сульфат

Наиболее полно взаимосвязь стресс-опосредованной нейроэндокринной регуляции и глазной патологии обобщена в нарративном обзоре Scarinci и соавт. [22], проанализировавшем 35 исследований за 2013–2025 гг. Показано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы влияет на ключевые процессы регуляции внутриглазного давления, воспалительной сигнализации, сосудистой проницаемости и нейродегенеративных путей. У пациентов с эндогенным избытком кортизола отмечаются повышенное внутриглазное давление и нарушение его суточного ритма, тогда как при надпочечниковой недостаточности внутриглазное давление, напротив, ниже, а его суточные колебания более физиологичны. Острый психологический стресс способен вызывать транзиторный подъём внутриглазного давления у пациентов с глаукомой за счёт одновременной активации симпатического и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового путей, тогда как хронический стресс, по данным того же обзора, способствует долгосрочной дисрегуляции кортизола, сосудистой дисфункции и нейровоспалительным реакциям, повреждающим ганглиозные клетки сетчатки.

Заслуживают внимания и данные о том, что связь между глаукомой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью может быть двунаправленной: в экспериментальной работе Barsanele и соавт. [23] показано, что глаукомная дегенерация ганглиозных клеток сетчатки сама по себе нарушает суточную организацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижает амплитуду

секреции кортикостерона. Это наблюдение важно учитывать при интерпретации нейроэндокринных показателей аллостатической нагрузки у детей с уже начавшимся, пусть и субклиническим, глаукомным процессом — часть выявленных отклонений кортизола может быть не только причиной, но и следствием формирующегося повреждения зрительного нерва.

Дегидроэпиандростерона сульфат традиционно рассматривается как физиологический антагонист катаболических и провоспалительных эффектов кортизола и входит в нейроэндокринный блок классического индекса аллостатической нагрузки [2, 3]. Прямых данных о связи дегидроэпиандростерона сульфата с глаукомой либо подозрением на глаукому у детей в доступной литературе на сегодняшний день не обнаружено, что само по себе является отдельным аргументом в пользу целесообразности его включения в состав планируемого дальнейшего исследования как показателя с доказанной ролью в общей концепции аллостатической нагрузки, но пока не изученного применительно к офтальмологической патологии у детей.

Окислительный стресс как конвергентный механизм

Отдельного внимания заслуживает окислительный стресс, который, не являясь самостоятельным лабораторным компонентом классического индекса аллостатической нагрузки, тем не менее представляет собой общий патогенетический путь, объединяющий метаболические, воспалительные и нейроэндокринные нарушения на уровне тканей глаза. Как показано в обзоре Wang и Zheng [24], хроническое оксидативное повреждение клеток трабекулярной сети нарушает отток внутриглазной жидкости и способствует повышению внутриглазного давления, а также снижает антиоксидантную защиту тканей переднего отрезка глаза с возрастом и при сопутствующей соматической патологии. С учётом того, что гипергликемия, системное воспаление и хронический избыток глюкокортикоидов — то есть именно те состояния, которые отражают метаболический, воспалительный и нейроэндокринный компоненты аллостатической нагрузки, — являются признанными индукторами избыточного образования реактивных форм кислорода, окислительный стресс трабекулярной сети и ганглиозных клеток сетчатки может рассматриваться как единый «конечный путь», через который суммарная аллостатическая нагрузка реализуется в глаукомное повреждение. Это наблюдение подкрепляет методологическую целесообразность оценки не отдельных биомаркеров изолированно, а интегрального индекса аллостатической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Проведённый анализ литературы позволяет сделать несколько взаимосвязанных выводов. Во-первых, концепция аллостатической нагрузки — интегрального показателя кумулятивного воздействия хронического стресса на организм — методологически разработана и апробирована как во взрослой, так и в детской популяции, при этом её ядро составляют пять–шесть биомаркеров с доказанной прогностической значимостью: артериальное давление / частота сердечных сокращений, гликированный гемоглобин, холестерин липопротеидов высокой плотности и С-реактивный белок, дополняемые кортизолом и дегидроэпиандростерона сульфатом как показателями нейроэндокринной регуляции [1–6]. Во-вторых, каждый

из перечисленных компонентов имеет самостоятельное и патогенетически обоснованное отношение к глаукоме: вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы ассоциирована со скоростью прогрессирования и подтипом глаукомы [13–18], метаболическая дисрегуляция повышает риск открытоугольной и нормотензивной глаукомы [19, 20], системное субклиническое воспаление ассоциировано с нормотензивной глаукомой [21], а хронический избыток либо дефицит кортизола сопряжён с нарушением суточной регуляции внутриглазного давления и, вероятно, находится в двунаправленных отношениях с самим глаукомным процессом [22, 23]. Окислительный стресс трабекулярной сети и ганглиозных клеток сетчатки может рассматриваться как общий, конвергентный путь реализации перечисленных системных нарушений в глазную патологию [24]. В-третьих, индекс аллостатической нагрузки уже применялся в офтальмологии, однако исключительно у пожилых пациентов с уже установленной глаукомой и диабетической ретинопатией [8, 9], тогда как исследования у детей, в том числе у детей с подозрением на глаукому, в доступной литературе отсутствуют.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual: mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993;153(18):2093-2101. URL: https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004
2. Juster R.-P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2010;35(1):2-16. URL: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
3. McCrory C., et al. Towards a consensus definition of allostatic load: a multi-cohort, multi-system, multi-biomarker individual participant data (IPD) meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2023;153:106117. URL: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106117
4. Danese A., McEwen B.S. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiol Behav. 2012;106(1):29-39. URL: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019
5. Calcaterra V., et al. Evaluation of allostatic load as a marker of chronic stress in children and the importance of excess weight. Front Pediatr. 2019;7:335. URL: https://doi.org/10.3389/fped.2019.00335
6. Condon E.M. Chronic stress in children and adolescents: a review of biomarkers for use in pediatric research. Biol Res Nurs. 2018;20(5):473-496. URL: https://doi.org/10.1177/1099800418779214
7. Севрюкова Г.А. Аллостаз: генез и аллостатическая нагрузка. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2024;21(4):16-22. URL: https://www.elibrary.ru
8. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В. и др. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):451-460. URL: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10

9. Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М. Биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией. Офтальмология. 2022;19(3):624-629. URL: https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-624-629
10. Nadeem S. Juvenile open-angle glaucoma: a clinicopathological update and review. Int Ophthalmol. 2026;46:136. URL: https://doi.org/10.1007/s10792-026-04006-w
11. Selvan H., Gupta S., Wiggs J.L., Gupta V. Juvenile-onset open-angle glaucoma — a clinical and genetic update. Surv Ophthalmol. 2021;67(4):1099-1117. URL: https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.09.001
12. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы: клинический протокол (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №107 от 29.03.2024). URL: https://api-portal.gov.uz
13. Liu B., Zhao Y., Zhang H. The effect of autonomic nervous system dysfunction on the progression of primary open-angle glaucoma. Int J Gen Med. 2022;15:4565-4573. URL: https://doi.org/10.2147/IJGM.S362275
14. Kurysheva N.I., Ryabova T.Y., Shlapak V.N. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. EPMA J. 2018;9(1):35-45. URL: https://doi.org/10.1007/s13167-017-0124-4
15. Wierzbowska J., Wierzbowski R., Stankiewicz A., Siesky B., Harris A. Cardiac autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma: 24-h heart rate and blood pressure variability analysis. Br J Ophthalmol. 2012;96(5):624-628. URL: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300945
16. Shin D.Y., Hong K.E., Lee N.Y., Park C.K., Park H.Y.L. Association of choroidal blood flow with autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma. Sci Rep. 2022;12:5136. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-022-09162-4
17. Yoshida Y., Takei H., Ukisu M., Takagi K., Tanito M. Heart rate variability time-domain analysis across glaucoma subtypes. Biomedicines. 2025;13(4):893. URL: https://doi.org/10.3390/biomedicines13040893
18. Павлова Т.В., Пилькевич Н.Б., Дычко В.В. Изучение реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у школьников в возрасте 11-14 лет с патологией зрения. Медицинский вестник Юга России. 2017;(1):70-74. URL: https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-70-74
19. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(8):e102972. URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102972
20. Prayitnaningsih S., Asrory V.D.O., Nusanti S., Listyaningsih E., Siswanto B.B., Santoso A. Association of HbA1c and neutrophil lymphocyte ratio with normal-tension glaucoma in metabolic syndrome and obstructive sleep apnea risk patients. Malang Neurol J. 2021;7(2):149-155. URL: https://doi.org/10.21776/ub.mnj.2021.007.02.14
21. Le Y.T.T., Chuang S.-H., Tran D.N.A., Chang C.-H., Wu C.-L., Kuo Y.-J., Chen Y.-P. The correlation between C-reactive protein and normal tension glaucoma disease: a meta-analysis. Eur J Ophthalmol. 2026;36(4):914-924. URL: https://doi.org/10.1177/11206721251406506
22. Scarinci F., Pocobelli G., Patacchioli F.R. Steroid-related mechanisms in ocular health and disease: therapeutic effects, adverse events, and stress-related modulators. A narrative

literature overview. Front Med. 2026;13:1877733. URL: https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1877733