



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

Геропротективные технологии в профилактике и модифицирующем лечении возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки

М.В. Зуева^{1, 2}, В.И. Котелин¹, Н.В. Нероева¹

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

²ФГБУН «Государственный научный центр РФ “Институт медико-биологических проблем Российской академии наук”, Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

Старение зрительной системы сопровождается снижением зрительных функций и рядом признаков, определяемых генетическими и эпигенетическими изменениями. Исследования показывают, что стратегии, воздействующие на эпигенетические механизмы, могут приводить к ослаблению признаков, связанных со старением, и повышению продолжительности жизни. С другой стороны, замедление старения является важным фактором, который может останавливать или замедлять появление возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки. В многочисленных исследованиях показаны различные молекулярные механизмы, лежащие в основе старения, и предложен ряд основанных на них терапевтических подходов, связанных с эпигенетическими регуляциями. Разработаны геропротективные препараты для замедления старения и сенолитики, направленные на удаление стареющих клеток. Считается, что наилучшие перспективы имеет множественная терапевтическая стратегия, которая включает одновременное применение нескольких препаратов и подходов, направленных на различные аспекты старения. Предполагается, что комбинированное использование различных технологий будет также определять успех генной или клеточной терапии. Многоаспектная терапия представляется наиболее эффективным методом и для замедления старения, и для профилактики или ослабления признаков возрастных заболеваний сетчатки. Поскольку большинство развивающихся сегодня методов находится еще на стадии доклинических или клинических испытаний, наиболее доступными на сегодняшний день (и эффективными) средствами для замедления старения являются технологии здорового долголетия, такие как физическая активность, ограничение калорий и восстановление здоровых биоритмов организма, которые способны оказывать глубокое влияние на все физиологические системы, включая зрительную. Результаты экспериментальных и первых клинических исследований фрактальной оптической стимуляции у больных возрастной макулярной дегенерацией показывают ее перспективность как метода геропротективной терапии и зрительной реабилитации пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями сетчатки для повышения качества жизни и замедления потери зрения.

Ключевые слова: замедление старения сетчатки; эпигенетическая регуляция; геропротективные воздействия; возраст-ассоциированные заболевания; возрастная макулярная дегенерация; фрактальная оптическая стимуляция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В. Перспективы геропротективной терапии для профилактики и модифицирующего лечения возраст-ассоциированной патологии сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 169-77. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

Geroprotective technologies in the prevention and modifying treatment of age-associated retinal diseases

Marina V. Zueva^{1,2}✉, Vladislav I. Kotelin¹, Natalia V. Neroeva¹

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

²Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia
visionlab@yandex.ru

Aging of the visual system is accompanied by a decline in visual functions and a number of features determined by genetic and epigenetic changes. Studies show that strategies affecting epigenetic mechanisms can lead to a weakening of the features associated with aging and an increase in life expectancy. On the other hand, slowing down aging is an important factor that can stop or decelerate the occurrence of age-associated retinal diseases. Numerous studies have shown various molecular mechanisms underlying aging and proposed a number of therapeutic approaches based on them associated with epigenetic regulations. Geroprotective drugs have been developed to slow down aging and senolytics aimed at removing aging cells. It is recognized that the best prospects are for a therapeutic strategy of multiple approaches, which includes the simultaneous use of several compounds and approaches aimed at different aspects of aging. It is assumed that the combined use of various technologies will also determine the success of gene or cell therapy. Multi-aspect therapy appears to be the most effective method for both decelerating aging and preventing or reducing the signs of age-related retinal diseases. Since most of the methods being developed today are still at the stage of preclinical or clinical trials, the most accessible (and efficient) means for slowing down aging today are healthy longevity technologies, such as physical activity, calorie restriction, and restoration of healthy biorhythms of the body, which are capable of exerting a profound effect on all physiological systems, including the visual system. The results of experimental studies on animals and the first clinical studies of fractal optical stimulation effects in patients with AMD show its promise as a method of geroprotective therapy and visual rehabilitation of patients with age-associated retinal diseases to improve the quality of life and slow down vision loss.

Keywords: slowing down retinal aging; epigenetic regulation; geroprotective effects; age-associated diseases; age-related macular degeneration; fractal optical stimulation

Conflict of interests: there is no conflict of interests

Financial Disclosure: authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V. Geroprotective technologies in the prevention and modifying treatment of age-associated retinal diseases. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 169-77 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

За последние несколько десятилетий отмечен огромный прогресс в увеличении продолжительности жизни. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, численность населения мира в возрасте 65 лет и старше может удвоиться и составить 1,5 млрд человек к 2050 г., при этом каждый шестой человек будет в возрасте 65 лет и старше [1]. Продолжительность здоровья (жизни без болезней) не увеличивается такими же темпами, что является причиной прогрессивного снижения качества жизни (КЖ) дольше живущих пожилых людей [2–3]. Бремя старения признается критически важной проблемой во всем мире, а эффективные, доступные и приемлемые стратегии ее решения являются неотложными приоритетами здравоохранения. В результате удлинения продолжительности жизни и общего старения популяции возрастает распространенность связанных с возрастом заболеваний [4–6]. Это определяет актуальность разработки эффективных методов геропротекции и нейрореабилитации для повышения КЖ пациентов.

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, составляющие значительную долю возрастной патологии, поражают все большее число людей во всем мире, вызывая нарушения зрения и слепоту, и создают большую экономическую проблему (В.В. Нероев. Доклад «Инвалидность по зрению в Российской Федерации» на XV Российском общенациональном офтальмологическом форуме, Москва, Россия, 2022).

<https://ovis.ru/ru/encyclopedia/visual-impairment-in-russian-federation-2022/>). До сих пор не существует эффективных стратегий в лечении этих заболеваний [7]. Исследования показывают, что нейродегенеративные заболевания ЦНС, независимо от их происхождения, имеют общие механизмы, включая окислительный стресс, нейровоспаление и гибель клеток. Глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и другие дегенеративные заболевания сетчатки не отличаются по основным механизмам гибели клеток друг от друга и от нейродегенеративных заболеваний ЦНС, включая болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). Поэтому ожидается, что терапевтические результаты можно будет более или менее хорошо экстраполировать на эти состояния [8], что следует учитывать при разработке новых методов терапии.

Эти наблюдения в свое время легли в основу «глобальной концепции нейрорегенерации» [9] и позволили развить ряд направлений нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний мозга и сетчатки. Обнаружено, что при БА и БП в мозге пациентов нарушены нейрогенез и нейропластичность и снижена экспрессия факторов роста. Однако ЦНС, по крайней мере на ранних и средних стадиях заболевания, обладает «нейрорегенеративным резервом», и нейрорегенерацию можно стимулировать с помощью факторов роста или путем терапии стволовыми клетками [9].

Предполагается тесная взаимосвязь трех аспектов в лечении этих заболеваний: эндогенной защиты факторами роста, стимуляции нейрогенеза и нейровосстановления, которые вместе также обосновывают перспективность терапии имплантацией жизнеспособных стволовых или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) [9]. Регенерация в ЦНС подразумевает, что новые нейроны, генерируемые либо за счет пролиферации эндогенных стволовых клеток, либо за счет введения клеток, способных заменить утраченную ткань, будут дифференцироваться, выживать и интегрироваться в существующие нейронные сети.

Концепции нейропластичности и нейральных стволовых клеток привели к идеи нейровосстановления (реституции) как альтернативной терапии нейродегенеративных заболеваний, включая БА и БП.

Методам нейропротекции уделяется особое внимание в терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, поскольку они способствуют успеху клеточной и генной терапии, противодействовать окислительному стрессу, воспалению и процессам гибели клеток, которые являются общими для всех клеток, независимо от их происхождения.

С другой стороны, как известно, к возраст-ассоциированной патологии, кроме нейродегенеративных, относится также большая группа других заболеваний: сердечно-сосудистые (в т. ч. гипертоническая болезнь), онкологические заболевания, метаболические нарушения (атеросклероз, ожирение и пр.), эндокринные заболевания (сахарный диабет), офтальмопатологии (ВМД, глаукома и др.) и многие другие заболевания. Каждое заболевание лечится по своей схеме, и во многих случаях лечение является симптоматическим. Однако тесная связь этих патологий со старением предполагает наличие общего основного процесса и обосновывает вероятность того, что подавление, задержка старения любым эффективным способом должны предотвращать, замедлять развитие всех возрастных заболеваний или ослаблять их проявления, тем самым увеличивая продолжительность здоровой жизни [10].

Клеточное омоложение. Процесс старения включает системное снижение функций: от клеточной дисфункции до дегенерации органов с постоянным нарастанием нарушений. Омоложение относится к предоставлению старым клеткам или организмам более «молодых» характеристик с помощью различных методов, таких как клеточное перепрограммирование и эпигенетическая регуляция [11, 12]. В частности, клеточное перепрограммирование может омолаживать дифференцированные клетки до плюрипотентного состояния, критически важного для восстановления тканей. Технология перепрограммирования включает применение иПСК, частичное и прямое перепрограммирование (цит. по [12]).

По определению J. Luo и соавт. [13], «старение — это динамичный и изменяющийся во времени процесс, который обычно проявляется накоплением повреждений клеток, дегенерацией структуры и функций тканей и органов, а также повышенной восприимчивостью к болезням». В течение десятилетий одной из доминирующих теорий старения являлось предположение, что старение — результат накопления изменений ДНК, в основном генетических мутаций, которые со временем мешают все большему количеству генов функционировать должным образом. Эти сбои в свою очередь могут привести к потере клетками своих свойств, что приводит к разрушению тканей и органов и в конечном итоге — к старению и болезням. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что основной причиной старения млекопитающих является потеря эпигенетической

информации, и эпигенетическая регуляция может восстановить молодые паттерны экспрессии генов.

Клеточное омоложение для регенерации тканей направлено на улучшение тканеспецифической клеточной функции и регуляции микроокружения. Дисфункция и старение дифференцированных тканеспецифических клеток и дисбаланс микросреды считаются ключевыми факторами, влияющими на регенерацию тканей. В недавнем обзоре [12] обсуждается текущее состояние эпигенетических стратегий омоложения. В настоящее время существует множество новых методов омоложения для улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни: генетические, фармакологические, диетические и изменяющие образ жизни подходы [14, 15]. Однако для внедрения омолаживающих вмешательств в клиническую практику все еще требуется длительная трансляционная стадия.

Аспекты геропротективной терапии. В пользу предположения, что замедление старения должно ослаблять симптомы всех связанных с возрастом заболеваний, говорит терапевтический эффект рапамицина, доказанный в до-клинических и клинических исследованиях при различных возрастных заболеваниях (цит. по [10]).

Мишень иммунодепрессанта рапамицина — mTOR — внутриклеточный белок, регулирующий клеточный рост и выживание, регулирует трансляцию (синтез на рибосомах) многих белков. Доказано, что торможение mTOR замедляет старение. В пролиферирующих клетках активный mTOR стимулирует рост клеточной массы и метаболизм, но когда клеточный цикл останавливается, активный mTOR вызывает гипертрофию и в итоге — клеточное старение (героконверсию) с необратимой потерей пролиферативного и регенеративного потенциала клеток [16]. Кроме рапамицина, известными эффективными ингибиторами mTOR являются противоопухолевый препарат эверолимус (производное рапамицина) и экспериментальный низкомолекулярный ингибитор mTOR — сапанисертиб, который сейчас проходит клинические испытания.

Результаты доклинических исследований на животных и ретроспективных клинических исследований на людях предполагают, что рапамицин способен тормозить нейродегенеративные заболевания или даже улучшать состояние сетчатки и мозга при ВМД и диабетической ретинопатии (ДР), БА, БП, болезни Хантингтона, а также тормозить развитие других возрастных патологий, таких как остеопороз, ожирение и остеоартрит [10]. Эффективность рапамицина в профилактике различных возрастных заболеваний объясняют тем, что он замедляет клеточную героконверсию — основную причину старения на клеточном уровне.

Отметим несколько других важных аспектов геропротекции и стратегии геропротективной терапии, которые могут иметь высокий потенциал в офтальмологии.

Старение сопровождается снижением функций организма и рядом визуально заметных признаков, которые связаны с генетическими и эпигенетическими изменениями. Эпигенетика представляет собой обратимый механизм регулирования функции генома без изменения базовой последовательности его ДНК. Эпигеном связывает генотип с фенотипом, играя важную роль в модуляции процесса старения. Эпигенетические модификации могут быть обратимы с помощью эпигенетических регуляторов, поэтому предполагается теоретическая возможность модуляции старения. Связанные со старением эпигенетические изменения включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, ремоделирование хроматина, регуляцию некодирующей РНК (нкРНК) и модификацию РНК. Все эти процессы

участвуют в регуляции процесса старения и способствуют возникновению связанных со старением заболеваний, поэтому расширение представлений об эпигенетических механизмах старения должно открыть новые возможности в разработке методов его замедления.

К настоящему времени появились и успешно развиваются несколько стратегий, основанных на манипулировании эпигенетическими механизмами, которые у животных моделей приводили к ослаблению признаков старения или продлению продолжительности жизни [17]. В частности, созданы методы терапии на основе малых молекул (к которым относится и применение рапамицина). Предполагается, что лучшее понимание критической роли эпигенетики в процессе старения приведет к большему клиническому прогрессу в профилактике старения человека и терапии возрастной патологии [17].

В доклинических моделях показано, что вмешательства, нацеленные на стареющие клетки, вызывающие повреждение тканей, задерживают, предотвращают или облегчают множественные расстройства. В соответствии с этим открытие низкомолекулярных сенолитических препаратов, которые избирательно удаляют стареющие клетки, привело к многообещающим стратегиям профилактики или лечения многих заболеваний и возрастных состояний у людей [18].

В обзоре [19] делается акцент на проблемах и перспективах продвигаемых в настоящее время стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки (и связанных с возрастом, и наследственных). К ним относится генная терапия наследственных нарушений, которая прошла успешные доклинические исследования и в настоящее время переводится в клинику [20]. Проблемы в развитии этого направления включают необходимость исправления генетических ошибок и вторичных эффектов. Стратегии со стволовыми клетками должны обеспечивать функциональность трансплантированных клеток у реципиента, гарантировать точное установление синаптических связей и клеточных контактов, повысить точность и качество обработки изображений, что пока является делом будущего [21]. Проблемы оптогенетики включают поиск подходящих векторов для доставки и экспрессии в подходящих типах клеток, при этом требуется избегать иммунологического отторжения векторных систем [22].

Помимо стратегий генной и клеточной терапии, в настоящее время развиваются комбинированные методы фармакологического лечения дегенеративных заболеваний сетчатки с использованием антиоксидантов, например лютеина или зеаксантина, противовоспалительных препаратов (кортикостероидов или каннабиноидов) и антиапоптотических молекул, например тауроурсодезоксихолевой кислоты или проинсулина [19]. Отмечается, что эти нейропротекторные соединения способны замедлить прогрессирование дегенеративного процесса, сохраняя зрительные функции на определенное время, а также могут быть полезны даже в случае полной потери зрения, поскольку они улучшают важные для КЖ незрительные функции, такие как зрачковая реакция и контроль циркадных ритмов. Например, у крыс P23H под действием каннабиноидов происходило улучшение циркадной ритмичности, которая опосредуется меланопсинодержащими фоточувствительными ганглиозными клетками сетчатки (ГКС) [23]. Ослабление незрительных функций сетчатки также связывают с нарушением памяти и депрессией. Поэтому сохранение функциональности незрительных фоточувствительных ГКС с помощью нейротрофических факторов будет улучшать КЖ пациентов.

Кроме того, использование нейропротекторов может повысить успех новых методов терапии, обеспечивая адекватную среду для здоровых клеток в качестве субстрата для трансплантации генов или при оптогенетических технологиях [19]. Внедренный в сетчатку генетический материал, улучшая функциональность ретинальной ткани в зоне введения, не сможет быть эффективным средством терапии без поддержания здоровья соседних клеток и отсутствия воспаления. Поэтому перспективным является одновременное комбинированное применение противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических средств, а также нейротрофических факторов для обеспечения релевантной среды, которая поможет добиться устойчивого восстановления зрительных функций [24]. Синергичное воздействие этих средств обеспечивает нейропroteцию сетчатки, которая будет способствовать успеху клеточной и генной терапии в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Оно также будет противодействовать окислительному стрессу, который модулирует прогрессирование дегенеративных заболеваний сетчатки [8]. Перепроизводство активных форм кислорода и неспособность их нейтрализовать усиливают окислительный стресс и приводят к окислению и ингибированию фосфатаз, киназ и других ферментов, дисфункции и смерти клеток [19]. На животных моделях заболеваний сетчатки и у пациентов показано, что введение антиоксидантов сохраняет функциональное зрение. В частности, в некоторых работах получены положительные результаты влияния витамина А, цинка, марганца, куркумина, шафрана, убихинон-коэнзима Q при нейродегенеративных заболеваниях [25]. Отметим, однако, что в других исследованиях не подтверждено терапевтическое воздействие антиоксидантов при возрастной патологии [26] и сделан вывод о необходимости поиска более эффективных антиоксидантов с геропротективным эффектом или, что более перспективно, применения антиоксидантов в комбинации с ингибиторами mTOR и другими подходами к геропротекции для усиления их эффекта. Изучаются также влияние пищевых добавок с полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 (докозагексаеновая кислота или эйкозапентаеновая кислота), которые обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, замедляющими прогрессирование ВМД, ДР и пигментного ретинита (ПР) [19].

Известно, что глаукома, ВМД и ПР, а также другие заболевания сетчатки связаны с хронической активацией микроглии и нейровоспалением [8]. При дегенерации сетчатки клетки микроглии переходят из состояния покоя, в котором они секретируют противовоспалительные цитокины, антиоксиданты и факторы роста, в активированную форму миграции клеток с повышенной фагоцитарной активностью, которые могут поглощать патологические белки, а также секretировать провоспалительные цитокины, реактивные формы кислорода, оксид азота и фактор некроза опухоли- α , которые способствуют хроническому воспалению и могут привести к необратимой гибели нейронов. При расеянном склерозе, БА и БП ослабление активации микроглии оказывало защитное действие. С другой стороны, обнаружено, что регуляция микроглии с помощью миноциклина (полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов) контролирует воспалительный процесс при дегенеративных заболеваниях сетчатки, и в настоящее время препарат проходит клинические испытания при ПР и ДР [8].

В исследованиях подчеркивается необходимость использования нейротрофических факторов, антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических агентов, предпочтительно в комбинациях, поскольку это лучший

в настоящее время шанс замедлить прогрессирование заболевания и не допустить наступления слепоты. Эти же агенты следует использовать в комбинации с технологиями генной терапии и клеточной трансплантации для сохранения физиологических функций и поддержания гомеостаза сетчатки [8]. С другой стороны, наилучшим шансом остановить или ослабить проявления нейродегенеративных заболеваний также признается применение терапевтической стратегии множественного подхода, который будет включать применение одновременно нескольких соединений, минимизирующих окислительную, воспалительную и апоптотическую среду и способных замедлять гибель клеток сетчатки [19].

Повышение резистентности к стрессу. Возрастные заболевания, включая нейродегенерации сетчатки, являются результатом сложной, многофакторной комбинации генетических факторов и воздействия окружающей среды, которые накапливаются в течение жизни и в конечном итоге подавляют внутренние механизмы устойчивости к стрессу. Поэтому значительное внимание уделяется выявлению методов потенцирования эндогенных защитных механизмов или отмены реакций сетчатки на стресс для сохранения ее структуры и функции.

Недавнее открытие внутриклеточного мономерного глобина — нейроглобина (НГ), обнаруженного в высокой концентрации в сетчатке, дало новые возможности для лечения ретинальных заболеваний [7]. Способность НГ обратимо связывать кислород и его нейропротекторные свойства, описанные при нескольких типах повреждений, включая окислительный стресс, ишемию и нейродегенеративные состояния, повысили интерес к возможной роли НГ как поставщика кислорода в сетчатке и как мишени нейродегенерации сетчатки [27, 28]. В недавней публикации [7] представлен обзор современных знаний о распределении НГ в слоях сетчатки, подтверждающих связь между модуляцией уровня НГ и функциональным результатом, которые предлагают новую цель для нейропротекторной терапии и профилактики дегенеративных заболеваний зрительной системы. Быстрая реакция НГ на стресс указывает, что его важнейшей функцией является сохранение сетчатки. Уровни НГ и его внутриклеточное и внеклеточное распределение различаются при физиологическом и стрессовом состоянии сетчатки [29, 30]. В связи с этим изучается роль НГ в качестве общего биомаркера заболеваний сетчатки. В физиологическом состоянии НГ экспрессируется в слоях сетчатки с высоким потреблением кислорода для хранения и доставки кислорода и сохранения функциональности митохондрий и жизнеспособности клеток. У млекопитающих отмечено преимущественное содержание НГ в слоях фоторецепторов, ГКС, их контактов в наружном и внутреннем плексiformных слоях и слое нервных волокон сетчатки с аксонами ГКС [28]. Связь экспрессии НГ с митохондриями и клетками сетчатки с наиболее высокой скоростью метаболизма подтверждает его важную роль в доставке и хранении кислорода в физиологических условиях и важности поддержания его уровней в предотвращении гипоксии сетчатки [27, 28]. При стрессовом повреждении уровни НГ временно резко возрастают во всех слоях сетчатки. Увеличение уровней белка НГ в слоях сетчатки по разным причинам (вследствие эктопической сверхэкспрессии, прямого воздействия эндогенного НГ или индукторов внутриклеточного НГ) поддерживает функциональность митохондрий, ослабляет окислительный стресс и гибель клеток сетчатки [7]. Это позволяет фоторецепторам и ГКС с высоким потреблением кислорода сохранять функцию в условиях стресса и при нейродегенеративных состояниях.

Высокие уровни НГ предотвращают дегенерацию сетчатки. Влияние на уровни НГ потенциально может стать нейропротекторной стратегией в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, и в настоящее время изучаются возможности усиления эндогенного НГ эндогенными соединениями [31]. Предполагается, что НГ необходим в качестве компенсаторного белка для быстрого клеточного ответа на стресс и любой препарат, способный индуцировать возрастание его внутриклеточных уровней (до стресса или при постоянном применении), может предохранить клетки сетчатки от стресса и гибели.

Ожидается, что стратегии, которые могут усиливать экспрессию НГ, будут обладать нейропротекторным эффектом, и наоборот, усиление накопления НГ в сетчатке будет неизбежным результатом любой нейропротекторной терапии [7]. Те же авторы замечают, что разработка новых терапевтических стратегий в лечении дегенераций сетчатки и прогнозирование эффективности уже созданных стратегий могут осуществляться путем оценки их влияния на уровни и функции НГ.

С другой стороны, показано, что механизмы устойчивости к стрессу можно фармакологически усилить с помощью применения определенных средств, которые позволят облегчить проявления заболевания и способствовать сохранению зрения. Недавно обнаружены низкомолекулярные препараты, которые активируют внутренние биологические механизмы устойчивости к стрессу, и предложен новый класс терапевтических средств — «препараты, повышающие стрессоустойчивость» (stress resilience-enhancing drugs — SRED), для лечения острых и хронических патологических состояний, связанных со стрессом, включая возрастные и наследственные заболевания сетчатки [32].

При неоднократном воздействии стресса генетические и эпигенетические нарушения клеточного и тканевого гомеостаза накапливаются, приводя с течением времени к прогрессирующему ухудшению зрения. SRED сохраняют структуру и функцию дегенерирующей сетчатки путем ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ). Циклические ФДЭ модулируют внутриклеточные сигнальные пути вторичного мессенджера. Селективное ингибирование ФДЭ активирует защитные механизмы и тормозит дегенеративные процессы. В различных моделях возрастных и наследственных заболеваний сетчатки применение SRED, ингибирующих ФДЭ, повышало устойчивость сетчатки к острым и хроническим формам стресса, сохраняя ее структуру и функцию. Селективные ингибиторы ФДЭ смягчают светоиндуцированную дегенерацию сетчатки, сохраняя ее структуру и функцию. Регистрация электроретинограммы (ЭРГ) показала, что внутрибрюшинное введение ролипрама у подвергшихся фотострессу мышей dKO сохраняет функцию фоторецепторов и нейронов внутренней сетчатки [32]. У мышей rd10 с моделью ПР содержание на диете с ролипрамом улучшало функцию и структуру сетчатки по сравнению с контролем без терапии. Предположено, что SRED могут стать стандартом ухода за стареющими людьми и улучшать продолжительность жизни и здоровье независимо от этиологии возраст-ассоциированного заболевания. С другой стороны, хронические дегенеративные расстройства, связанные со старением, можно будет лечить (или замедлять прогрессирование) с помощью препаратов, специально разработанных для повышения физиологической устойчивости к стрессу.

Активное вмешательство в здоровье — стратегии «активного долголетия». В многочисленных работах документировано, что старение могут замедлять такие простые и общедоступные стратегии укрепления здоровья, как ограничение

калорийности пищи, умеренные физические тренировки и восстановление циркадного ритма [33]. Активное здоровье относится к самостоятельному выбору здорового образа жизни. Продемонстрировано, что снижение потребления калорий на 10–40 % в различной степени увеличивает продолжительность жизни грызунов [34]. Установлено также, что снижение калорийности ослабляет дисфункцию эндотелия сосудов, улучшает аэробную функцию скелетных мышц и уменьшает потерю мышечных волокон и активность двигательных нейронов [35]. Влияние ограничения калорийности на продолжительность жизни и омоложение по крайней мере частично обусловлено уменьшением связанных со старением эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов [34]. Умеренное снижение калорийности пищи у людей замедляет биологическое старение, улучшает функцию печени и снижает окислительный стресс и частоту выявления заболеваний, связанных со старением [36, 37].

Упражнения могут модулировать экспрессию нескольких микроРНК [38], восстанавливать снижение нейрогенеза у старых мышей и их способность к обучению [39]. Омолаживающий эффект физических упражнений продемонстрирован и у людей [40]. Показана значительная разница транскрипционного профиля у пожилых физически активных и малоподвижных людей. Силовые тренировки снижают уровень митохондриальной ДНК в скелетных мышцах пожилых людей [41, 42]. Отмечается, что ограничение калорийности, циркадный контроль и упражнения должны быть умеренными, и пока не изучена граница между здоровым и нездоровым состоянием и неясны критерии избыточности тренировок.

Циркадные ритмы и старение. Циркадный ритм координирует поведение со сменой дня и ночи, и считается, что он играет важную роль в процессе старения [43, 44].

У млекопитающих «главными часами» организма является супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, которое получает синаптические входы от сетчатки. Клеточные часы внутри нейронов СХЯ вовлекаются в свето-темновой цикл внешней среды [45]. Циркадный ритм затем поддерживает (путем регуляции функций эндокринной и автономной нервной системы) синхронизирующее влияние на тканеспецифичные клеточные часы в разных тканях, включая нейроны и нейроглию сетчатки и мозга [46].

Основные гены часов (*CLOCK*, *NPAS*, *PERIOD*, *CRYPTOCHROME*) экспрессируются почти в каждой клетке организма и могут генерировать циркадные ритмы в отсутствие каких-либо внешних сигналов. Циркадные часы регулируют от 10 до 50 % всех транскриптов в клетках разных тканей и влияют на такие критические процессы, как клеточный цикл, окислительно-восстановительный гомеостаз, воспаление и метаболизм [47]. Широким диапазоном генов, контролируемыми часами, частично объясняют широкие последствия нарушений циркадных часов для старения и патогенеза многих хронических заболеваний [48].

Ритм локальных часов в многочисленных периферических тканях, включая сердце, печень, жировую ткань, сетчатку и многочисленные области мозга, контролируется синхронизацией с ритмом циркадных часов, производимым нейронами СХЯ. Циркадные программы являются тканеспецифичными и различаются даже в одной и той же ткани при различных физиологических состояниях. Соответственно, тканеспецифичные циркадные гены управляют биологическими процессами, необходимыми для сохранения и динамической флюктуации функций органов в течение циркадного цикла [12]. Во время старения организма происходит

ослабление циркадных колебаний или нарушение их синхронности, что приводит к изменению профиля экспрессии тканеспецифичных генов. Циркадная дисрегуляция может ускорять процесс старения и ухудшать функции организма на системном уровне [49].

Кроме изменений в ритмах, регулируемых СХЯ, установлены также возрастные изменения в самом СХЯ. В частности, документированы потеря ГАМКергических синапсов в СХЯ у старых мышей [50], возрастные нарушения ритма нейронной активности у мышей [51, 52], изменение ритма экспрессии нейропептидов аргинин-вазопрессина и вазоактивного интестинального пептида в СХЯ у людей [53]. Отмечено, что для синхронизации нейронных ритмов СХЯ критически важна ГАМКергическая нейронная активность [54–56].

Учитывая множество обнаруженных корреляций между старением, связанной с возрастом патологией и циркадными ритмами [57, 58], предполагают причинно-следственные связи между этими явлениями. Более того, нарушение циркадных часов по иным причинам, отличным от старения, также может приводить к старческим фенотипам. Это говорит о том, что связь между старением и дисфункцией циркадных ритмов является двунаправленной [59]. Предложена также гипотеза, что возрастное ухудшение работы циркадных часов и рассогласование биоритмов организма может усугублять множественные патологические процессы, способствуя развитию нейродегенерации [58]. Изменения в циркадных системах часто предшествуют или предсказывают развитие нейродегенеративных заболеваний. Циркадная и иммунная дисфункции, включая измененный окислительно-восстановительный гомеостаз, постоянно существуют при старении и патологических состояниях, включая нейродегенеративные заболевания [59, 60]. Полагают, что иммунная дисрегуляция и окислительный стресс могут быть важными факторами, влияющими на положительную обратную связь между старением и циркадными нарушениями [60].

Воздействие на циркадные часы может быть перспективной терапевтической стратегией в лечении нейродегенеративных и других возрастных заболеваний. Использование фармацевтических агентов или физических экзогенных факторов среди для синхронизации тканеспецифичных циркадных ритмов может теоретически помочь в лечении возрастной патологии и восстановлении циркадной согласованности с главными часами в СХЯ. Омоложение циркадных ритмов будет снижать риск возрастных заболеваний, способствуя здоровому долголетию.

Фрактальная фототерапия как метод геропротекции. Проблема синхронизации биологических ритмов тесно ассоциируется с методами ритмической оптической стимуляции (фототерапии), способной восстановить синхронность биоритмов организма и восстановить нарушенную динамику функций.

Ритмическая стимуляционная терапия является актуальным направлением зрительной реабилитации, однако периодические ритмы неизменяемой частоты не способны восстановить сложную динамику, характерную для активности здорового головного мозга и зрительной системы [61], поскольку здоровые физиологические процессы характеризует фрактальная, самоподобная динамика со спектром мощности $1/f$. При патологии фрактальная динамика заменяется на упорядоченные (неизменяемой частоты) колебания параметров биоритмов или на полностью случайные флюктуации [62–66]. Эти закономерности доказаны для многих биоритмов, включая ритмы электроэнцефалограммы,

спонтанной активности сетчатки и активности отдельных нейронов. Развитие и поддержание в течение жизни нормальной структуры и активности нейронных сетей эволюционно связаны со сложностью зрительных и других сенсорных сигналов окружающей среды [67]. Поэтому была предложена технология фрактальной оптической терапии, метод зрительных тренировок, модифицирующий течение нейродегенеративных заболеваний и замедляющий их прогрессирование [68, 69]. Применение фрактальных режимов в сенсорной ритмической стимуляции помогает восстанавливать динамику биологических ритмов, нарушенную при старении зрительной системы и возраст-ассоциированной патологии. В пилотных исследованиях доказано положительное влияние фрактальной фототерапии на структуру и функцию сетчатки на моделях атрофии ретинального пигментного эпителия у кроликов [70] и у пациентов с неэксудативной ВМД [71].

Фрактальная фототерапия может служить фактором, позитивно воздействующим на пластичность нервной ткани [67], способствующим повышению зрительных функций или замедлению прогрессирования заболевания. Важно отметить, что при старении и нейродегенеративных заболеваниях, помимо нарушения динамики биоритмов, резко снижается потенциал нейропластичности [72], поэтому методы геропротекции и зрительной реабилитации, направленные на активацию нейропластичности, обеспечивают готовность сетчатки и зрительной системы к восстановлению нарушенных нейронных связей. Мы предполагаем, что профилактическое применение фрактальной оптической стимуляции в качестве геропротективной терапии поможет сохранению зрения и улучшению КЖ пожилых пациентов. Стимуляция оптическими сигналами фрактальной динамики может способствовать профилактике и замедлению прогрессирования таких возраст-ассоциированных заболеваний, как ВМД и глаукома. С другой стороны, своевременное начало геропротективной терапии будут способствовать зрительной реабилитации пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показано, что старение регулируется сложными клеточными и молекулярными механизмами, включая укорочение теломер, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, изменения в гомеостазе белков и в эпигенетической регуляции. Предложен ряд основанных на различных молекулярных механизмах старения терапевтических подходов, связанных с эпигенетическими регуляциями. Разработаны геропротективные препараты для замедления старения и сенолитики, направленные на удаление стареющих клеток. Наилучшие перспективы имеет терапевтическая стратегия множественного подхода, которая включает одновременное применение нескольких соединений и подходов, направленных на различные аспекты старения. Предполагается, что комбинированное использование различных технологий будет также определять успех генной или клеточной терапии. Многоаспектная терапия представляется наиболее эффективным методом и для замедления старения, и для профилактики или ослабления проявлений, связанных с возрастными заболеваниями сетчатки. Поскольку большинство развивающихся сегодня методов находится еще на стадии доклинических или клинических испытаний, наиболее доступными на сегодняшний день средствами замедления старения являются технологии здорового долголетия, такие как физическая активность, ограничение калорий и восстановление здоровых биоритмов организма, которые способны оказывать глубокое влияние на зрительную систему.

Результаты экспериментальных исследований на животных и первых клинических испытаний фрактальной оптической стимуляции у больных ВМД показывают ее перспективность как метода геропротективной терапии и зрительной реабилитации пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями сетчатки для повышения КЖ и замедления потери зрения.

Литература/ References

1. World population ageing 2023: Challenges and opportunities of population ageing in the least developed countries. United Nations, UN DESA/POP/2023/TR/NO. 5, N.Y., 2023.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
3. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature.* 2018 Sep; 561 (7721): 45–56. doi: 10.1038/s41586-018-0457-8
4. Crimmins EM, Kim JK, Langa KM, Weir DR. Assessment of cognition using surveys and neuropsychological assessment: the Health and Retirement Study and the Aging, Demographics, and Memory Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011; 66 (Suppl 1): i162–71. doi: 10.1093/geronb/gbr048
5. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell.* 2014 Nov 6; 159 (4): 709–13. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039
6. Jin K, Simpkins JW, Ji X, Lein M, Stambler I. The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging Dis.* 2014; 6 (1): 1–5. doi: 10.14336/AD.2014.1210
7. Solar Fernandez V, Marino M, Fiocchetti M. Neuroglobin in retinal neurodegeneration: A potential target in therapeutic approaches. *Cells.* 2021; 10 (11): 3200. doi: 10.3390/cells10113200
8. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 43: 17–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
9. Enciu AM, Niculescu MI, Manole CG, et al. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol.* 2011; 11: 75. doi: 10.1186/1471-2377-11-75
10. Blagosklonny MV. Prospective treatment of age-related diseases by slowing down aging. *Am J Pathol.* 2012; 181 (4): 1142–6. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.024
11. Ji S, Xiong M, Chen H, et al. Cellular rejuvenation: molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 116. doi: 10.1038/s41392-023-01343-5
12. Cipriano A, Moqri M, Maybury-Lewis SY, et al. Mechanisms, pathways and strategies for rejuvenation through epigenetic reprogramming. *Nat Aging.* 2024; 4 (1): 14–26. doi: 10.1038/s43587-023-00539-2
13. Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res Rev.* 2020; 57: 100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.100982
14. Dai X, Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101342. doi: 10.1016/j.arr.2021.101342
15. Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0
16. Blagosklonny MV. Geroconversion: irreversible step to cellular senescence. *Cell Cycle.* 2014; 13 (23): 3628–35. doi: 10.4161/15384101.2014.985507
17. Wang K, Liu H, Hu Q, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8
18. Chaib S, Tcheknava T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2022; 28: 1556–68. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y
19. Maneu V, Lax P, Cuenca N. Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2022; 17 (1): 103–4. doi: 10.4103/1673-5374.314305
20. Garafalo AV, Cideciyan AV, Heon E, et al. Progress in treating inherited retinal diseases: early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 77: 100827. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100827
21. Garita-Hernandez M, Lampic M, Chaffiol A, et al. Restoration of visual function by transplantation of optogenetically engineered photoreceptors. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 4524. doi: 10.1038/s41467-019-12330-2
22. Shen Y, Campbell RE, Côté DC, Paquet ME. Challenges for therapeutic applications of opsin-based optogenetic tools in humans. *Front Neural Circuits.* 2020 Jul 15; 14: 41. doi: 10.3389/fncir.2020.00041
23. Lax P, Ortuno-Lizaran I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells in health and disease: implications for circadian rhythms. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3164. doi: 10.3390/ijms20133164

24. Ramirez-Lamelas DT, Benlloch-Navarro S, Lopez-Pedrajas R, et al. Lipoic acid and progesterone alone or in combination ameliorate retinal degeneration in an experimental model of hereditary retinal degeneration. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 469. doi: 10.3389/fphar.2018.00469
25. Newton F, Megaw R. Mechanisms of photoreceptor death in retinitis pigmentosa. *Genes (Basel).* 2020; 11: 1120. doi: 10.3390/genes11101120
26. Howes RM. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1067: 22–6. doi: 10.1196/annals.1354.004
27. Bentmann A, Schmidt M, Reuss S, et al. Divergent distribution in vascular and avascular mammalian retinae links neuroglobin to cellular respiration. *J Biol Chem.* 2005; 280 (21): 20660–5. doi: 10.1074/jbc.M501338200
28. Lechauve C, Rezaei H, Celier C, et al. Neuroglobin and prion cellular localization: investigation of a potential interaction. *J Mol Biol.* 2009; 388 (5): 968–77. doi: 10.1016/j.jmb.2009.03.047
29. Shi SY, Feng XM, Li Y, Li X, Chen XL. Expression of neuroglobin in ocular hypertension induced acute hypoxic-ischemic retinal injury in rats. *Int J Ophthalmol.* 2011; 4 (4): 393–5. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.14
30. Yu ZL, Qiu S, Chen XC, et al. Neuroglobin — a potential biological marker of retinal damage induced by LED light. *Neuroscience.* 2014; 13; 270: 158–67. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.013
31. Tao Y, Ma Z, Liu B, et al. Hemin supports the survival of photoreceptors injured by N-Methyl-N-nitrosourea: The contributory role of neuroglobin in photoreceptor degeneration. *Brain Res.* 2018; 1678: 47–55. doi: 10.1016/j.brainres.2017.10.007
32. Luu JC, Saadane A, Leinonen H, et al. Stress resilience-enhancing drugs preserve tissue structure and function in degenerating retina via phosphodiesterase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120 (19): e2221045120. doi: 10.1073/pnas.2221045120
33. Wang K, Liu H, Hu Q, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8
34. Hahn O, Grönke S, Stubbs TM, et al. Dietary restriction protects from age-associated DNA methylation and induces epigenetic reprogramming of lipid metabolism. *Genome Biol.* 2017; 18: 56. doi: 10.1186/s13059-017-1187-1
35. Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. Short-term calorie restriction enhances skeletal muscle stem cell function. *Cell Stem Cell.* 2012; 10: 515–9. doi:10.1016/j.stem.2012.04.002
36. Redman LM, Smith SR, Burton JH, et al. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.* 2018; 27: 805–15.e804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.019
37. Dorling JL, Ravassini E, Redman LM, et al. Effect of 2 years of calorie restriction on liver biomarkers: results from the CALERIE phase 2 randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021; 60: 1633–43. doi: 10.1007/s00394-020-02361-7
38. Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics.* 2016; 48 (4): 320–4. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015
39. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci.* 2005; 25 (38): 8680–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005
40. Rubenstein AB, Hinkley JM, Nair VD, et al. Skeletal muscle transcriptome response to a bout of endurance exercise in physically active and sedentary older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022; 322: E260–e277. doi:10.1152/ajpendo.00378.2021
41. Rupple BA, Godwin JS, Mesquita PHC, et al. Resistance training rejuvenates the mitochondrial methylome in aged human skeletal muscle. *FASEBJ.* 2021; 35:e21864. doi: 10.1096/fj.202100873RR
42. Blocquiaux S, Ramaekers M, Van Thienen R, et al. Recurrent training rejuvenates and enhances transcriptome and methylome responses in young and older human muscle. *JCSM Rapid Commun.* 2022; 5: 10–32. doi: 10.1002/rco.2.52
43. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun.* 2021; 12: 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
44. Hor CN, Yeung J, Jan M, et al. Sleep-wake-driven and circadian contributions to daily rhythms in gene expression and chromatin accessibility in the murine cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116 (51): 25773–83. doi: 10.1073/pnas.1910590116
45. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms.* 1998;13: 100–12. doi: 10.1177/074873098128999952
46. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012; 35: 445–62. doi:10.1146/annurev-neuro-060909-153128
47. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 16219–24. doi: 10.1073/pnas.1408886111
48. Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013; 119: 283–323. doi:10.1016/B978-0-12-396971-2.00010-5
49. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, et al. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol.* 2006; 16: R914–16. doi: 10.1016/j.cub.2006.09.058
50. Palomba M, Nygård M, Florenzano F, et al. Decline of the presynaptic network, including GABAergic terminals, in the aging suprachiasmatic nucleus of the mouse. *J Biol Rhythms.* 2008; 23 (3): 220–31. doi:10.1177/0748730408316998
51. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci.* 2011; 31 (28): 10201–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0451-11.2011
52. Farajnia S, Michel S, Deboer T, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci.* 2012; 32 (17): 5891–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0469-12.2012
53. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human CX3 in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995; 16: 571–76. doi:10.1016/0197-4580(95)00043-e
54. Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, Waschek J, Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (4): 476–83. doi: 10.1038/nrn1419
55. Aton SJ, Huettner JE, Straume M, Herzog ED. GABA and Gi/o differentially control circadian rhythms and synchrony in clock neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (50): 19188–93. doi: 10.1073/pnas.0607466103
56. Wang JL, Lim AS, Chiang WY, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol.* 2015; 78 (2): 317–22. doi: 10.1002/ana.24432
57. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 325–35. doi:10.1038/nrn3208
58. Lananna BV, Musiek ES. The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2020; 139: 104832. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104832
59. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest.* 2017; 127: 437–46. doi:10.1172/jci90328
60. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 307–18. doi:10.1016/s1474-4422(18)30461-7
61. Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Фадеев В.В., Манько О.М. Проблемы и перспективы новых методов световой стимуляции в зрительной реабилитации. *Сенсорные системы.* 2023; 37 (2): 93–118. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Manko O.M. Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation. *Sensory systems.* 2023; 37(2): 93–118 (In Russ.)]. <https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.p1?jid=sensis&year=2023&vol=37&iss=2&file=SenSis2302007Zueva.pdf>
62. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of ‘complexity’ and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* 1992 Apr 1; 267 (13): 1806–9. PMID: 1462430
63. Teich MC, Heneghan C, Lowen SB, Ozaki T, Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J Opt Soc Am.* 1997; 14 (3): 529–46. doi:10.1364/josaa.14.000529
64. Goldberger AL. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med.* 1997; 40: 543–61. doi: 10.1353/pbm.1997.0063
65. Goldberger AL, Giles F. Filley Lecture. Complex Systems. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 467–72. doi: 10.1513/pats.200603-028MS
66. Manor B, Lipsitz LA. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 45: 287–93. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.020
67. Zueva MV. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 135. doi: 10.3389/fnagi.2015.00135
68. Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684. 2022. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakov P.A., et al. Method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RU 277 36 84 C1, Bulletin 19, 2022 (In Russ.)].
69. Зуева М.В., ред. Нелинейный глаз: Новые технологии зрительной реабилитации. СПб., Издательство BMM, 2024. [Zueva M.V., ed. Nonlinear eye: New technologies of visual rehabilitation. St. Petersburg, BMM Publishing House, 2024 (In Russ.)].
70. Фадеев Д.В., Нероева Н.В., Зуева М.В. и др. Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретинального пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (2): 74–81. [Fadeev D.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., et al. Fractal phototherapy: impact on the structure

- and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (2): 74–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>
71. Нероева Н.В., Зуева М.В., Котелин В.И. и др. Влияние фрактальной фотостимуляции на электроретинограмму у больных с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2025; 18 (2): 80–9. [Neroeva N.V., Zueva M.V., Kotelin V.I., et al.
- Influence of fractal photostimulation on electroretinogram in patients with dry age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2025; 18 (2): 80–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-80-89>
72. Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*. 2011; 24: 302–15. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи; В.И. Котелин — анализ литературы, написание статьи; Н.В. Нероева — анализ литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: M.V. Zueva — concept of the review, analysis of the literature, writing of the article; V.I. Kotelin — analysis of the literature, writing of the article; N.V. Neroeva — analysis of the literature, editing of the article.

Поступила: 03.09.2024. Переработана: 08.09.2024. Принята к печати: 09.09.2024

Originally received: 03.09.2024. Final revision: 08.09.2024. Accepted: 09.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

²ФГБУН «Государственный научный центр РФ “Институт медико-биологических проблем Российской академии наук”, Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ведущий научный сотрудник², ORCID 0000-0002-0161-5010

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Наталия Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

²Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, leading researcher², ORCID 0000-0002-0161-5010

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru