

УДК 617.7-007.681:616-092

Хронобиологические нарушения в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Значение десинхронизации биологических ритмов в патогенезе первичной глаукомы

МАЛИШЕВСКАЯ Т.Н., к.м.н., начальник отдела организации медицинской помощи.

ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», 625048, Российская Федерация, Тюмень, ул. Холодильная, 118, к.1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В статье представлен обзор последних исследований, посвященных различным аспектам патогенеза ассоциированных с возрастом заболеваний. Описаны современные концепции естественного старения и нарушения адаптационных механизмов, противостоящих инволюционным процессам. Подробно рассмотрена хронобиологическая концепция формирования временной биологической структуры и ключевые компоненты регуляции циркадианной системы. Приведены аргументы в пользу нарушения строгой согласованности различных физиологических процессов во времени при глаукоме. Подчеркнута роль амплитуды колебаний внутриглазного давления (ВГД) в течение дня в качестве достоверного маркера, а также важного патогенетического фактора

развития глаукомы. Рассмотрены другие хронобиологические факторы, которые могут быть предикторами возрастных нейродегенеративных заболеваний, в том числе глаукомы. Проанализированы механизмы становления системной десинхронизации — экстрациркадианной диссеминации, а первичная открытоугольная глаукома рассмотрена как десинхроноз-зависимое, ассоциированное с возрастом заболевание. Более того, представлена гипотеза, согласно которой первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является не только следствием, но и причиной нарушения циркадианной ритмичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, биологические ритмы, десинхронизация, заболевания, ассоциированные с возрастом.

ENGLISH

Chronobiological disturbances in the pathogenesis of age-associated diseases. The significance of biological rhythms desynchronization in the pathogenesis of primary glaucoma

MALISHEVSKAYA T.N., Ph.D., Deputy Chief physician.

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia, 118 Holodilnaya str., Tyumen, Russian Federation, 625048.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Малишевская Татьяна Николаевна, e-mail: malishevskoff@ya.ru

Abstract

The article presents a review of latest research related to various aspects of age-associated diseases pathogenesis. It describes the modern concepts of natural aging and the disorders of adaptation mechanisms that oppose the involution processes. The chronobiological formation concept of temporary biological structure and the key components of circadian system regulation are reported in detail. Arguments in favor of violations of strong consistency of various physiological processes in glaucoma are recounted. The article emphasizes the role of diurnal IOP amplitude fluctuations as a reliable marker, as well as an important pathogenetic factor of glaucoma development.

Other chronobiological factors that may be considered predictors of various age-related neurodegenerative diseases, including glaucoma, are discussed. The review analyzes the mechanisms of system desynchronization development, such as extra-circadian dissemination and the development of primary open-angle glaucoma (POAG). Primary open angle glaucoma is considered to be a desynchronization-related, age-associated disease. Moreover, the article presents a hypothesis of POAG being not only a consequence, but also a cause of circadian rhythm disturbance.

KEYWORDS: glaucoma, biological rhythms, desynchronization, age-associated diseases.

Старение населения (увеличение доли лиц пенсионного возраста в общей численности населения) является характерной чертой демографического развития всех экономически развитых стран. В настоящее время процесс демографического старения охватил весь мир. Если в 1959 г. доля лиц в возрасте старше 60 лет составляла всего 8% населения, в 2000 году — 10%, то к концу 2050 г., по прогнозам ООН, доля лиц старше 60 лет составит 21%. Социологи считают, что каждые 50 лет утраивается количество людей в возрасте 60 лет и старше и в 2025 г. в мире будет жить 1 млрд. 100 млн пожилых людей [1, 2].

В РФ доля лиц в возрасте 60 лет составляет 13%. Для населения РФ характерен демографический парадокс, при котором продолжительность жизни сокращается, а количество пожилых пациентов преобладает в структуре населения, поэтому самой быстрорастущей группой современной России являются лица в возрасте 60 лет, что, в свою очередь, прогнозирует увеличение числа ассоциированных с возрастом заболеваний [3]. Сегодня становится очевидным, что ответить на основной вопрос геронтологии — как избежать или отсрочить развитие ассоциированных с возрастом заболеваний, можно только на основании знаний механизмов временной координации биологических процессов [9, 10].

Первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) можно смело отнести к заболеваниям, ассоциированным с возрастом [4, 5, 11]. И хотя в последнее время наблюдается «омоложение» глаукомы, большинство пациентов относятся к возрастной группе старше 50–60 лет. В настоящее время наиболее научно обоснованными местными факторами риска развития и прогрессирования глаукомы считают повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его неустойчивость в течение суток [12, 13]. В многочисленных исследованиях достоверно установлено, что повышение ВГД с возрастом происходит даже в здоровых глазах и оно составляет 21 мм рт.ст. и выше в здоровой популяции [14, 15]. При старении нарушаются механизмы, поддерживающие баланс между продукцией водянистой влаги и ее оттоком, что приводит в конечном счете к умеренному повышению ВГД. Возникновение глаукоматозного поражения находится в еще большей возрастной

зависимости. Причина этого не только в увеличении факторов риска, но, что особенно важно, в потере нервных волокон, которая постепенно нарастает в течение жизни [16, 17]. Но, если возрастное повышение ВГД и потеря нервных волокон закономерны для всех пожилых людей, почему в одном случае возрастные изменения структуры и функции приводят к развитию заболевания, а в другом случае — нет? В настоящее время еще не создана достаточная научная платформа, объясняющая, почему степень поражения увеличивается более быстрыми темпами у пожилых пациентов, и почему люди старшей возрастной группы более чувствительны к этим изменениям. Известно, что ВГД обладает суточной ритмичностью, на которую влияют сон и содержание ряда гормонов (мелатонин, кортизол, пролактин, тиреотропный гормон и др.). Подвержены суточным изменениям ритмы других физиологических процессов: АД, ЧСС, перфузионного давления, вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций сосудистого эндотелия, параметров свертывающей системы и фибринолитической активности крови и др. [18, 19]. Сопряженности и синхронизации ритмов физиологических процессов способствует способность организма адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды и сохранять гомеостаз [20, 21].

Тонкую грань между здоровьем и болезнью поддерживают адаптивные резервы организма, которые по мере старения приближают биологическую систему к пределу адапционных возможностей [22, 23]. Наиболее оптимальным в свете учения об адаптационной способности является средний период жизни человека, когда программные механизмы реагирования максимально развернуты, активно работают регуляторные системы (нервная, эндокринная, иммунная). Э. Бауэр (1935) рассматривал старение как «возрастание устойчивого неравновесия, которое поддерживается постоянным напряжением адаптационного процесса». Чем ниже стабильность функционального состояния адаптационных систем, тем менее благоприятное течение физиологических процессов, тем хуже прогноз для дальнейшей активной жизни человека. По мере старения наблюдается ограничение лабильности регуляторных систем механизмов реагирования, уменьшение их способности к быстрой и своевременной перестройке.

Отмечается также ослабление процессов регенерации, ограничение свободы реагирования (уменьшается диапазон реагирования между его верхними и нижними границами), наблюдается недостаточность регулирующих и интегративных механизмов (нарушение функции ЦНС, эндокринной и др. систем) [24, 25]. Существует несколько концепций возникновения ассоциированных с возрастом заболеваний. Одна из них представляет причину возникновения заболеваний пожилых в «изнашивании» долгоживущих коллоидов организма, постепенном уплотнении, деградаци, коагуляции плазматических белков без адекватного аутолиза, накоплении соматических мутаций. Одним из повреждающих механизмов при этом является активация прооксидантной и подавление антиоксидантной систем [26, 27]. Согласно другой группе гипотез, в процессе старения играет важную роль генетический контроль со стороны организма. Ассоциированные с возрастом заболевания возникают вследствие генетически запрограммированного ограничения способности клеток к регенерации и размножению (лимит клеточного деления Л. Хейфлика). Механизмы апоптоза в процессе старения зависят от угнетения или экспрессии специфических генов (р 53, bcl-2 и др.). Имеются сведения о локализации генов «старости» (например, ген c-fos) в 1 и 4-й хромосомах, выключение которых блокирует пролиферацию клеток [28, 29]. Косвенным подтверждением утраты генного контроля является «бессмертие» опухолевых клеток, «уходящих» от механизмов апоптоза [30].

Последователи иммунологической теории старения считают, что причиной нарушения функционирования врожденного и приобретенного иммунитета пожилых людей является не прогрессирующее угасание функционирования иммунной системы, а дисрегуляторная перестройка, приводящая к подавлению ряда функций, тогда как эффективность других функций не изменяется или даже повышается. В пользу этой теории говорят факты присутствия иммунного компонента в патогенезе таких важных ассоциированных с возрастом болезней, как АГ, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, остеопороз, нейродегенеративные заболевания, ПОУГ [31, 32].

И наконец, последователи дисрегуляторной концепции старения рассматривают возрастные заболевания как следствие нарушения синхронности биологических ритмов физиологических процессов [33, 34]. Временная организация физиологических процессов является фундаментальной закономерностью жизнедеятельности организмов, она присуща всем уровням организации живой материи от молекул до системных структур. Г.Д. Губин (1980), изучая биологические ритмы в онтогенезе, обосновал концепцию «волчка», отражающую общебиологическую закономерность и принцип изменения амплитуды суточного ритма в онтогенезе человека и животных. Согласно этой концепции, в процессе онтогенеза амплитудно-фазовые параметры суточной организации испытывают направленные изменения в виде спирали, достигая своего максимума в зрелом

возрасте, а затем на последних стадиях онтогенеза происходит постепенное сокращение оборотов спирали (угасание циркадианных осцилляций) [35, 36]. Факторы, дестабилизирующие архитектуру временной организации многих фенотипических функций, приводят к развитию заболеваний и способствуют снижению продолжительности жизни [37-39]. В патогенезе многих ассоциированных с возрастом заболеваний лежит нарушение строгой согласованности различных физиологических процессов во времени, характерной для молодого организма [40, 41]. Периодические изменения характера и интенсивности биологических процессов, сохраняющие свою хроноструктуру независимо от факторов внешней среды, были названы биоритмами, основными специфическими характеристиками которых являются период — отрезок времени, необходимый для полного повторения однократного ритма, амплитуда — отклонение от среднего ритма — мезора и фаза — время минимального (минифаза) или максимального (акрофаза) значения в исследуемом биоритме [42, 43]. Halberg (1964) впервые установил, что даже в изоляции от внешнего мира, без естественно освещения, смены дня и ночи, в свободном режиме человек придерживается определенного цикла сон-бодрствование за счет свободно текущего или фазово-дрейфующего периода ритма, отличного от суточного цикла на ± 4 часа, откуда и появилось представление о циркадианной или околосуточной ритмичности [44, 45]. Циркадианный ритм (ЦР) присущ большинству физиологических и биохимических процессов у человека. Причем в течение суток изменяется деятельность не только отдельных органов и систем, но и их реактивность, чувствительность к физическим и лекарственным нагрузкам, вазоактивным веществам. Периодичность множества процессов живых систем считается доказанной, но факты, свидетельствующие о цикличности физиологических функций, продолжают накапливаться. Суточную периодичность имеют более трех сотен физиологических процессов человеческого организма, некоторые из них претерпевают существенные изменения и при этом не выходят за пределы нормы, другие могут быть относительно постоянными и лишь незначительно колебаться в ту или иную сторону относительно среднего уровня. Особенно большой устойчивостью отличаются температура тела, содержание жизненно важных элементов и физико-химические свойства крови (рН, осмотическое давление) [46]. Однако это постоянство все же не абсолютно: биохимические и физиологические процессы подвержены спонтанным флуктуациям. На эти фоновые колебания могут наслаиваться изменения, индуцируемые непрерывными раздражениями, что приводит к выраженным кратковременным или затяжным колебаниям ритмов биохимических и физиологических процессов. При старении, в условиях снижения эффективности нейрогуморальной регуляции, организм становится более чувствительным к эндогенным (спонтанным) флуктуациям и экзогенным внешним воздействиям, это может

быть причиной нарастания рассогласования биологических ритмов и развития ассоциированных с возрастом заболеваний. В настоящее время описано более 150 физиологических функций с установленной суточной периодичностью [47, 48]. Хорошо изучены биоритмы сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [49], суточный ритм показателей свертывающей системы крови и фибринолиза [50], суточные ритмы электролитного обмена, некоторые хронобиологические показатели при заболеваниях дыхательной и нервной систем [51, 52]. Тонус симпатической части вегетативной нервной системы преобладает в период дневной активности, парасимпатической — во время ночного сна. Хронобиологические исследования последних лет касались изучения биоритмов головной боли мигренозного типа, связанных с вегетативными колебаниями быстрого сна [53]. Развитие и совершенствование технологии амбулаторного мониторинга большого количества регуляторов гормональной регуляции позволили определять риски хроноэндокринологических заболеваний, таких как ацетонемическая рвота, периодическая болезнь, маниакально-депрессивный синдром, циклическая эпилепсия, мигрень, периодическая гематурия [54]. Нарушения биоритмов эндокринной системы при сахарном диабете связаны не только с нарушением секреции эндогенного инсулина и его конечного метаболического эффекта, но и с тем, что у больного диабетом индуцируется новый искусственный биоритм [52].

Вариабельность циркадных ритмов офтальмотонуса изучали А.И. Масленников, М.М. Лейковский, А.П. Нестеров, В.П. Еричев, Ю.С. Астахов, Г.С. Катинас. Было доказано, что уровень ВГД выше в утренние часы и у здоровых лиц, и у пациентов с глаукомой, но амплитуда колебаний ВГД у глаукомных больных значительно выше [56, 57]. Е.И. Устинова с соавт. (2008) доказали, что подъемы и падения ВГД более разрушительны для зрительного нерва, чем повышенный, но устойчивый уровень ВГД. Для обеспечения выявления циркадной составляющей ритма офтальмотонуса были предложены биоритмологические схемы офтальмотонометрии для первичного амбулаторного звена и для стационаров, что позволило улучшить диагностику глаукомы с повышенным офтальмотонусом [14]. В работе С.С. Байгушевой (2009), выполненной под руководством Ю.С. Астахова, циклические колебания ВГД были выявлены в 82% обследованных глаз. Было доказано, что длительность периодов колебаний ВГД отличается большой индивидуальной изменчивостью. Световой день не имеет решающего значения для формирования ритмов офтальмотонуса, а мезор ВГД можно рассматривать как дополнительный критерий стабилизации ПОУГ [58].

ПОУГ, как известно, является мультифакторальным заболеванием, поэтому не только ЦР ВГД, но и ЦР других физиологических процессов, в том числе системных, могут вносить вклад в патогенез заболевания. Можно предположить, что возникающая при неблагоприятных условиях циркадианная

дисрегуляция (десинхроноз), которую считают одним из ключевых биохимических аспектов старения, может привести к нарушению синхронизации параметров биологических ритмов и взаимного сопряжения их активности, снижению циркадианной амплитуды ритмов разнообразных физиологических, биохимических и поведенческих функций, патологическому изменению хроноинфраструктуры ЦР и развитию системной десинхронизации, которая получила название «экстрациркадианной диссеминации» (ЭЦД) [59]. В основе ЭЦД лежат комплексные системные механизмы, основанные на тонкой модуляции циркадианной архитектуры молекулярно-генетических, биохимических и физиологических механизмов. Таким образом, десинхроноз можно рассматривать как самостоятельный фактор снижения неспецифической резистентности при ПОУГ. Снижение адаптивных возможностей организма усугубляет десинхроноз, формируя порочный круг развития ЭЦД. В этом контексте можно рассматривать ПОУГ как внутренний патологический десинхроноз вследствие внутреннего рассогласования и разобщения многих функциональных процессов [60, 61].

В настоящее время накоплена большая научная база причинно-следственной связи факторов, провоцирующих десинхроноз (регулярное воздействие света синего спектра, световое загрязнение, депривация сна, дефицит сна), и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), связанных с возрастом: метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа (Gale et al., 2011; Qian et al., 2013; Morris et al., 2015), онкозаболевания (Anisimov V.N., 2006; Reiter et al., 2006; Vinogradova et al., 2010; Pauley, 2014), артериальная гипертензия (Biston P., 1996; Siegelova et al., 2006; Simko et al., 2013; Obayashi et al., 2014), ВМД (Behar-Cohen et al., 2011; Shang et al., 2014). Изучая ритмичность некоторых ЦР при болезни Альцгеймера, S.S. Campbell (1988, 1998), Voliser (2001), Roh et al. (2012), Song et al. (2015), Губин Д.Г. (2016), Weissova (2016) пришли к выводу, что транзиторные флуктуации периода ЦР, рост амплитуды нециркадианых гармоник на фоне снижения амплитуды ЦР температуры тела и смещение ее акрофазы на более поздние часы, проявление ЭЦД со стороны ритма сна-активности могут быть предикторами развития не только болезни Альцгеймера, но и других возрастных нейродегенеративных процессов.

Для того, чтобы проанализировать становление ПОУГ как десинхроноз-зависимого, ассоциированного с возрастом заболевания и ответить на вопрос, может ли ПОУГ быть не только следствием десинхроноза, но и его причиной, необходимо рассмотреть хронобиологическую концепцию формирования временной биологической структуры и ключевые компоненты регуляции циркадианной системы. В свете последних обобщающих данных в регуляции циркадианной системы принимают участие: эндогенные, генетически обусловленные колебания физиологических процессов; фоторецепторные клетки, посредством которых происходит синхронизация

внутренних осцилляций с циклом свет-темнота; нейроэндокринные и нервные эффекторы, важнейшим из которых являются клетки эпифиза пинеалоциты и синтезируемый ими мелатонин.

Становление биологической временной системы происходит по определенной генетической программе и коррелирует с онтогенезом [64]. В 90-е гг. прошлого века были описаны основные принципы работы биологических часов (БЧ) на молекулярно-генетическом уровне. Было доказано, что ключевые гены БЧ для проявления своей функциональной активности должны сначала составить между собой пары: CLOCK/BMAL — позитивное звено петли обратной связи и PER/CRY — негативное ее звено, а затем через свои белковые продукты должны образовать между собой гетеродимеры. Необходимо отметить, что белковые продукты генов выступают в качестве активаторов (CLOCK/BMAL) транскрипции генов своей пары или тормозящих (PER/CRY) транскрипцию генов своей пары только после димеризации [65, 66]. В СХЯ белки BMAL, PER и CRY образуются ритмично, а CLOCK — постоянно. В динамической модели, предложенной в одной из последних работ, продемонстрировано, что ген BMAL является «инициатором», запускающим весь механизм обратной связи между ключевыми генами БЧ, присутствие второго фактора позитивного звена цепи CLOCK определяет параметрические характеристики ритма, а белки PER модулируют эти параметры [67, 68]. Ритмически протекающие в клетке изменения концентрации соответствующих белков обеспечивают тонкую подстройку фазы БЧ [69]. Экспериментальные и модельные исследования подтвердили, что мутации в ключевых генах приводят к определенным изменениям параметров циркадианных ритмов (амплитуды, фазы, периода). Так, мутация гена BMAL приводит к утрате циркадианного ритма и удлинению периода цикла более 24 часов, а мутации гена PER — к сокращению периода циркадианного ритма менее 24 часов [70, 71]. Мутация гена CLOCK приводит к ускоренному старению в тканях хрусталика и кожи [72], снижению продолжительности жизни. Если в СХЯ мутации генов BMAL и CLOCK играют ведущую роль в развитии возрастного десинхроноза центрального генеза, то в периферических тканях генетические механизмы формирования фенотипических проявлений десинхроноза более многообразны. Отсутствие BMAL у мышей приводит к утрате ЦР, развитию тяжелого десинхроноза на фоне нарушений тканевого гомеостаза, усиленного образования недоокисленных продуктов ПОЛ и в конечном счете к ускоренному старению и резкому сокращению продолжительности жизни [73].

Сохранение высокой амплитуды ЦР на молекулярно-генетическом уровне может быть достигнуто за счет высокого уровня продукции эндогенных белков семейства SIRT (безмолвные регуляторы информации — *silent information regulators*), которые играют важную роль в координации ритма метаболизма, фазовых отношений процессов ассимиляции и диссимиляции [74].

Активизируясь в анаболической фазе (фазе покоя циркадианного цикла), белки SIRT стимулируют каскад защитных процессов: репаративные процессы в клетке, угнетение апоптоза, устойчивость к окислительному стрессу. В экспериментальных работах было установлено, что чем выше у возрастных мышей уровень SIRT 1, тем меньше времени требуется для восстановления ЦР (ресинхронизации) после индукции острого нарушения ритма [72, 75].

В многочисленных работах, направленных на изучение участия мелатонина в работе ключевых генов БЧ на различных этапах их экспрессии в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и периферических тканях, были получены данные о многочисленных его эффектах как на клеточном уровне (участие в фосфорилировании и дефосфорилировании аденозина, открытие калиевых каналов, опосредованное взаимодействие с С-белком, участие в Ca^{2+} -зависимых процессах и др.), так и на уровне взаимодействия с ядерными рецепторами СХЯ гипоталамуса [76].

Кроме внутреннего механизма поддержания автоосцилляций БЧ снабжены молекулярными механизмами внешней подстройки их хода. Многочисленные экспериментальные исследования физиологии человека убедительно показали, что свет является наиболее важным синхронизатором циркадианных ритмов. Короткие световые импульсы, поступающие на сетчатку, способствуют экспрессии генов PER1 и PER2 и настраивают БЧ в центральном осцилляторе, что важно для поддержания синхронизации биологических процессов на разных уровнях организации [77].

Согласованность ритмов физиологических процессов между собой — главное условие организации физиологических функций всего организма в единую циркадианную систему (ЦС) [78]. Эта согласованность во многом зависит от синхронности осциллирующих систем [79]. Роль водителей (пейсмекеров) ЦС в первую очередь выполняют интегрирующие системы реактивности — ЦНС, эндокринная и иммунная системы [80].

В настоящее время большинство ученых придерживаются концепции мультиосцилляторной модели регуляции циркадианной системы с центральным осциллятором в СХЯ и главным модулятором — эпифизом, осуществляющим свою хронобиотическую функцию посредством «гормона ночи» — мелатонина [81, 82]. СХЯ получают информацию об освещенности через ретиногипоталамический тракт [83]. Циркадианный водитель ритма реагирует на различные параметры освещенности — длину волн, продолжительность и время воздействия. Главным внешним синхронизатором ЦР является цикл свет — темнота, но даже при отсутствии внешних световых воздействий циркадианные ритмы сохраняются, меняясь по длительности, за счет внутренней периодичности. Координация многочисленных ритмических процессов в организме осуществляется благодаря циклической деятельности гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной системы. Гипоталамус посредством рилизинг-гормонов регулирует тропные функции аденогипофиза [83, 84].

Свет-регулируемая система циркадианного водителя ритма базируется на функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), не участвующих в зрительном процессе, вырабатывать зрительный пигмент — меланопсин. Меланопсин-содержащие ГКС получают синаптические входы от палочек и колбочек, но имеют более низкую чувствительность и пространственно-временное разрешение, чем фоторецепторы. Свет, попадая на сетчатку, преобразуется фотопигментами палочек и колбочек в электрический импульс, в результате чего запускается каскад синаптической деятельности через активацию нейронов второго порядка: горизонтальных, биполярных и амакриновых клеток и далее через нейроны третьего порядка вплоть до СХЯ и латеральных колленчатых тел гипоталамуса. От СХЯ по волокнам симпатической нервной системы сигнал передается в эпифиз, где регулируется суточный ритм биосинтеза мелатонина, оказывающего хронобиотический, геропротекторный и гипотермический эффекты [81, 82]. Требуется дальнейшего изучения роль мелатонина в модуляции характера, скорости и фазы центростремительных сигналов с периферии. Так, один из ключевых механизмов синхронизации может быть опосредован гипотермическим эффектом мелатонина, взаимосвязанным с четким противофазовым отношением ритмов температуры тела и мелатонина [85, 86]. Существование четких циркадианных ритмов на системном и организменном уровнях есть результат тонких взаимосвязей периферических процессов, настраиваемых центральными осцилляторами. В соответствии с циркадианными ритмами центрального гипоталамо-гипофизарного звена меняется секреторная активность периферических эндокринных желез. Суточные колебания претерпевает и реактивность эндокринной системы. В течение суток изменяется соотношение свободных и связанных форм гормонов, их метаболизм и чувствительность гормональных рецепторов.

Пусковым моментом, запускающим процессы старения и развития ассоциированных с возрастом заболеваний, является возрастное снижение чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции [87]. В возрастном диапазоне 60-74 года наблюдается положительный фазовый сдвиг циркадианного ритма большинства физиологических показателей (1,5-2,0 часа) с его последующей десинхронизацией у лиц старше 75 лет [88]. На фоне гормональной и вегетативной рассогласованности возникает дисрегуляция сосудистого тонуса, развивается и усугубляется артериальная гипертензия, способствующая развитию гемодинамических и гидродинамических нарушений [89]. Сущность этих выраженных изменений может быть отражена термином «возрастной десинхроноз» [90]. Десинхроноз может возникнуть на уровне клетки как следствие интенсивного (выше некоторого порога) воздействия того или иного фактора (свет, определенные химические вещества, электромагнитное поле и др.) на механизмы транскрипции, процессинга

или трансляции основных звеньев БЧ [91, 92]. Десинхроноз может возникнуть на уровне ткани или органа, если ткань или орган не могут равномерно воспринимать синхронизирующие сигналы от осцилляторов (например, при заболевании органа). Нарушения работы БЧ могут быть вызваны неполноценной передачей информации между клетками, если допустить существование некоторых цитокинов, играющих вспомогательную роль в создании синхронного ансамбля циркадианной системы на уровне ткани и органа [93]. Механизм возникновения десинхроноза на системном уровне может быть связан с еще большим числом возможных вариантов. Так, например, характер суточного ритма артериального давления зависит от синхронности суточных ритмов продукции катехоламинов, альдостерона, натрийуретического пептида, простагландинов, суточного ритма адренорецепторов сосудов, ударного объема сердца и т.п. Кроме того, непременно существует внутренняя модуляция циркадианных ритмов в системе «субстрат – энзим – рецептор». Как правило, все три элемента этой системы в норме обнаруживают циркадианную ритмичность [94].

В упрощенной модели причины возрастных нарушений ЦР могут затрагивать пути афферентной передачи сигнала к СХЯ (сетчатка, нервные пути, ведущие к СХЯ), сами СХЯ, либо же эфферентные пути от СХЯ к рецепторным клеткам и органам. В частности, заслуживают внимания данные о снижении количества специфических меланопсин-содержащих фоторецепторов ретиногипоталамического тракта с возрастом [95]. На протяжении ряда лет исследователи пытались ответить на вопрос — могут ли офтальмологические заболевания приводить к развитию десинхроноза на уровне всего организма? Исследования причинно-следственной связи между различными офтальмологическими заболеваниями и циркадианной ритмичностью были проведены в отношении катаракты (Kalicharan D. et al., 1993; Brainard G.C. et al., 1994), старческого миоза (Campbell S.S., Murphy P.J., 1998), диабетической ретинопатии (Klein R. et al., 1987), возрастной макулярной дегенерации сетчатки (Casten R., 2004), пигментного ретинита (Westerveld A., Bleeker-Wagemakers E.M., Bergen A.A., 1999), глаукомы (Haefliger I.O., Fleischhauer I.C., Flammer J., 2000; Blumenthal E.Z., Weinreb R.N., 2001; Crish S.D., 2010). Было доказано, что данные заболевания вследствие затруднения попадания света на сетчатку (миоз, катаракта) либо из-за значительных повреждений фоторецепторов сетчатки (диабетическая ретинопатия, ВМД, пигментный ретинит, ПОУГ) приводят к дефициту меланопсина, нарушению трансдукции светового входа в гипоталамус, как следствие, снижению активности СХЯ гипоталамуса и латерального колленчатого тела [96-98]. При значительных, чаще необратимых изменениях сетчатки, приводящих к слепоте, исследователи наблюдали, помимо рассогласования ЦР, выраженное нарушение сна и возникновение депрессивных состояний (Czeisler C.A., 1980, 1987, 1992, 1999; Sack R.L., Lewy A., Blood M.L.,

Keith L.D., Nakagawa H., 1992; Tabandeh H., Lockley S.W., Buttery R., Skene D., DeFrance R., Arendt I., Bird A.C., 1998; Leger D., Guilleminault C., DeFrance R., Domont A., Paillard M., 1999).

Несмотря на весомый вклад в десинхронизацию ЦР нарушений афферентных путей передачи сигнала к СХЯ, ведущая роль принадлежит функциональным и молекулярно-генетическим изменениям со стороны самого центрального осциллятора [99].

С возрастом постепенно снижается способность определенных групп нейронов СХЯ реагировать на фотоимпульсы и обеспечивать синхронизацию ЦС. До сих пор не утихают споры исследователей о первопричине и последовательности действия факторов этого реагирования. Что играет преимущественную роль: уменьшение способности отдельных нейронов генерировать ритмические осцилляции, уменьшение числа полноценных нейронов или же ослабление качественной межнейронной связи?

При гистологическом исследовании нервных клеток срезов головного мозга умерших людей в возрасте 90 лет, не имевших неврологических и психических заболеваний, было обнаружено уменьшение числа нейронов в гипоталамусе на 30% по сравнению с более молодыми людьми [100]. В других экспериментальных исследованиях с использованием старых животных (крыс) было продемонстрировано, что общее число нейронов не изменяется, а меняется их метаболическая и нейрофизиологическая активность [101]. Иммуоцитохимическими методами было продемонстрировано, что с возрастом снижается амплитуда ритма, активности вазопрессин-активных нейронов СХЯ человека и животных, частота нейронных импульсов [102]. Однако на генетическом уровне ритмичность в отдельно взятых нейронах остается сохранной, что подтверждается отсутствием значимых возрастных изменений в параметрах ЦР ключевых генов биологических часов PER1 и PER2 и их белковых продуктов. С возрастом снижается циркадианная амплитуда и среднесуточная продукция синхронизатора ЦР в периферических тканях хронобиотика мелатонина, а также количество рецепторов к мелатонину в органах и тканях (эндотелий, сердце, головной мозг, сетчатка, почки и др.) [103].

Исследования последних лет подтвердили, что для внутренней синхронизации физиологических процессов, амплитуды и фазовых характеристик ЦР, а также для адекватной реакции ЦС на световые импульсы соответствующей интенсивности и длительности, первостепенное значение имеют межклеточные взаимодействия нейронов внутри каждого из СХЯ и парная согласованность импульсов билатеральных СХЯ. В экспериментальных работах доказано, что именно снижение эффективности коммуникаций между нейронами СХЯ служит ведущей причиной возрастных изменений. У старых животных выявлено 25% снижение амплитуды ЦР мультинейронных осцилляций СХЯ, синхронность этих осцилляций за счет уменьшения активности нейронов днем и увеличения активности ночью [104].

На фоне уменьшения амплитуды ЦР снижается его фазовая стабильность. Авторы [24, 105] предполагают, что в утрате межнейрональной синхронизации играют роль возрастные изменения суточной динамики проводимости ионных (калиевых) каналов и снижение модулирующей способности тормозной ГАМК на циркадианную амплитуду нейронных токов.

Одним из ключевых вторичных синхронизаторов выступает температурный фактор. В процессе старения происходит снижение фазовой стабильности ЦР температуры тела [106] и изменение его спектральной хроноархитектоники [107]. Интересный факт о роли температуры тела в синхронизации ЦР в периферических тканях выявлен в одном из исследований последних лет. Установлено, что при нарушении межклеточных взаимодействий нейронов СХЯ чувствительность тканей к температурным колебаниям повышается [108, 109]. Таким образом можно говорить, что ЦР температуры тела поддерживает гармонию ЦР других физиологических процессов. Ритм температуры тела модулирует активность нейронов и рассматривается как «третий сигнальный путь» в циркадианном контроле сна, помимо синаптических и нейрогуморальных путей. В работах Д.Г. Губина с соавт. доказано, что стабилизация ЦР температуры способствует улучшению сна, временной организации биологических процессов, временной упорядоченности — гармонии биологических процессов в организме.

Самостоятельный интерес представляет изучение возрастных особенностей и первичных нарушений структуры сна в развитии возрастного десинхроноза и проявлений ЭЦД среди физиологических функций [110]. По мнению ряда исследователей, синхронизация ЦР в периферических тканях зависит от своевременности и синхронности трех сигнальных систем — ритмов продукции мелатонина, температуры тела и фазы сна. Фрагментация и ухудшение качества сна у пожилых взаимосвязаны со структурно-функциональными изменениями в СХЯ и способны усиливать ЭЦД физиологических ритмов, для которых архитектура ритма активности и сна — бодрствования является определяющей. Утрата синхронизации между фазой сна и ритмом продукции мелатонина приводит к нивелированию и нарушению хроноструктуры ЦР многих физиологических процессов и сопряжена с повышенным риском сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Интересны данные последних работ о том, что десинхроноз ЦР может приводить к возникновению депрессивных состояний [111].

Универсальность принципа цикличности в системной организации организма позволяет по-новому взглянуть как на механизмы формирования десинхронизации биохимических и физиологических функций, так и на развитие заболеваний в процессе старения. Утрата гармонии и координации во временной последовательности биологических процессов приводит к несвоевременности событий на разных уровнях организации, запуская механизм

порочного круга. В его основе лежат фазовые рассогласования в работе биологических часов клетки на молекулярно-генетическом уровне. Таким образом, десинхронизация может являться этиопатогенетическим фактором ассоциированных с возрастом заболеваний. С точки зрения концепции экстрациркадианной диссеминации Д.Г. Губина с соавт., не столько явные нарушения параметров циркадианных ритмов, сколько изменения их хроноинфраструктуры, взаимной фазовой согласованности и спектральной архитектуры следует рассматривать как наиболее ранние доклинические проявления данных заболеваний. По мнению авторов, различные варианты нарушения суточной архитектуры и проявления ЭЦД со стороны ритмов сна и бодрствования, активности, температуры тела и гемодинамики могут служить специфическими индикаторами прежде всего нейродегенеративных процессов (Агаджанян Н.А., 2004; Губин Д.Г., 2004, 2013, 2016).

Гипотеза, что ПОУГ является не только следствием, но и причиной нарушения циркадианной ритмичности, находит подтверждение в системности повреждения циркадианной системы при глаукоме. Действительно, при ПОУГ патологические изменения касаются не только звеньев афферентного пути передачи сигнала к СХЯ (ганглиозные клетки сетчатки, аксоны нейронов, нервные пути, ведущие к СХЯ), но и нейронов СХЯ [112], а также, возможно, эфферентных путей от СХЯ к рецепторным клеткам и органам. Потеря ГКС (в далеко зашедшей стадии до 95%) имеет прямое неблагоприятное воздействие на систему синхронизации ЦР [113, 114]. Кроме того, при исследовании методом пупиллометрии взаимоотношений между стадией глаукомы, светочувствительными клетками сетчатки и уровнем меланопсина, В. Feigl доказал замедление передачи сигнала к эпифизу и снижения синтеза мелатонина у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ. Исследования В.Н. Алексеева с соавт. (2012), N. Gupta, L.S. Ang (2006); Y. Daia, K.T. Mua, J.P. Qia (2011); выявили у пациентов с ПОУГ уменьшение количества нейронов и снижение их функциональной активности в гипоталамусе и латеральном коллатеральном теле, что свидетельствует о глаукоматозном повреждении центрального осциллятора. В условиях рассогласования циркадианной ритмичности, дефицита мелатонина нарушается синхронизация ЦР в периферических тканях [115]. При исследовании взаимосвязи освещения, раннего пробуждения, выработки мелатонина и наличия глаукомы оказалось, что повышенное ВГД при ПОУГ независимо связано с более ранним выбросом мелатонина и предрасполагает к более раннему пробуждению [116].

D.F. Kripke, M.R. Klauer, K.M. Rex, A. Tuunainen, R.D. Langer (2004) и J.L. Girardin (2008) предположили, что ПОУГ является основным офтальмологическим заболеванием, которое оказывает непосредственное влияние на ритмичность циркадианных процессов. Причем это влияние может быть двояким: непосредственное воздействие из-за дегенерации меланопсинсодержащих ГКС, косвенное влияние — за счет

социальной изоляции из-за слабости зрения и слепоты [117, 118]. Кроме того, свою лепту в рассогласование ЦР вносит и медикаментозное сопровождение пациентов с глаукомой. На протяжении последних десятилетий β -блокаторы являются золотым стандартом лечения АГ и ПОУГ, в связи с этим интересен факт, что десинхронизация и снижение уровня мелатонина могут носить ятрогенный характер и наблюдаться у пациентов, принимающих β -блокаторы.

Развитие ПОУГ детерминировано множеством сложно взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических и других факторов, которые могут рассматриваться во взаимосвязи с факторами системной десинхронизации как проявление экстрациркадианной диссеминации. При этом явные нарушения функциональных ритмов зачастую обнаруживаются при отсутствии заметных нарушений на молекулярно-генетическом уровне, но с изменением фазовой согласованности генетических механизмов. С этой позиции можно рассматривать ПОУГ как десинхронизационное заболевание.

Степень поломки биоритмов зависит от тяжести патологического процесса. Чем тяжелее протекает заболевание, тем более грубые изменения обнаруживаются в структуре периодических процессов. Таким образом, биологические ритмы можно использовать в качестве индикатора первых доклинических признаков неблагополучия организма при ПОУГ. Хронобиологические подходы можно использовать для прогнозирования течения и прогрессирования ГОН, вывести хронодиагностические и хронотерапевтические методологии ведения пациентов с ПОУГ на качественно новый уровень.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):262-267.
2. Пирожков С.И., Сафарова Г.Л. Тенденции старения населения России и Украины: демографические аспекты. *Успехи геронтологии* 2000; 4:14-21 [Pirozhkov S.I., Safarova G.L. Tendence in aging in Russian and Ukrainian population: demographic aspects. *Advances in gerontology* 2000; 4:14-21. (In Russ)].
3. Статистические материалы МЗ РФ Департамента анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2015. [Statistic data of Federal research institute for Health organization and Informatics of Ministry of Helath of Russian Federation, 2015.]
4. Авдеев П.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 12(2):74-84. [Avdeev P.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskiy A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Mediko-biologicheskie problem zhizhnedeyatelnosti* 2014; 12(2):74-84. (In Russ.).]
5. Авдеев П.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 22(3):60-71. [Avdeev P.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskiy A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe* 2014; 22(3):60-71. (In Russ.).]

6. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986; 167. [Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni* [Biology of life continuation]. Moscow, Nauka Publ., 1986; 167 p. (In Russ.).]
7. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоровье, 1993; 840. [Korkushko O.V., Chebotarev D.F., Kalinovskaya E.G. *Geriatriya v terapevticheskoi praktike* [Geriatrics in therapeutic practice]. Kiev, Zdorovie Publ., 1993; 840 p. (In Russ.).]
8. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова И.О. Геронтология и гериатрия: учебник для студентов медицинских вузов, слушателей учреждений дополнительного профессионального образования и повышения квалификации специалистов. М., 1997; 385. [Kotelnikov G.P., Yakovlev O.G., Zakharova I.O. *Gerontologiya i geriatriya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov, slushatelei uchrezhdeniy dopolnitelnogo professional'nogo obrazovaniya i povysheniya kvalifikatsii spetsialistov*. Moscow, 1997; 385 p. (In Russ.).]
9. Фролькис В.В. Геронтология: прогнозы и гипотезы. *Вестник НАН Украины* 1999; 28-40. [Frolkis V.V. *Gerontology: prognoses and hypotheses*. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 1999; 28-40. (In Russ.).]
10. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза. *Успехи геронтологии* 2000; 9:67-73. [Khavinson V.Kh., Golubev A.G. *Epiphysis aging*. *Advances in gerontology* 2000; 9:67-73. (In Russ.).]
11. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Малеванная О.А. и др. Значение митохондриальной патологии в медицине и в офтальмологии. В кн.: Глаукома: теория и практика. Материалы конференции. СПб., 2011; 3-5. [Alekseev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A. et al. *Mitochondrial pathology in medicine and ophthalmology*. In: *Glaucoma: theory and practice*. Conference materials. Saint Petersburg, 2011; 3-5 pp. (In Russ.).]
12. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.В., Харьковский О.А. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М., 2001; 118. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.V., Kharkovsky O.A. *Patogeneticheskie aspekty lecheniya pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy* [Pathogenetic aspects of primary open-angle glaucoma treatment]. Moscow, 2011; 118 p. (In Russ.).]
13. Еричев В.П. Патогенез, диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медицинский журнал* 1998; 4:35-39. [Erichiev V.P. *Pathogenesis, diagnostics and treatment of primary open-angle glaucoma*. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 1998; 4:35-39. (In Russ.).]
14. Астахов Ю.С., Устинова Е.И. О традиционных и современных способах исследования офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(2):8-11. [Astakhov Yu.S., Ustinova E.I. *On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation*. *Ophthalmologic vedomosti* 2008; 1(2):8-11. (In Russ.).]
15. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Головной мозг и глаукома (клинико-экспериментальное исследование). В кн.: XII Всероссийская школа офтальмолога: Сборник научных трудов по материалам конференции. М., 2013; 13-17. [Alekseev V.N., Gazizova I.R. *Brain and glaucoma (clinical experimental research)*. In: *XII All-Russian ophthalmology school: collection of conference articles*. Moscow, LLC Begemot Publ., 2013. 13-17 pp. (In Russ.).]
16. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н., Тубаджи Ессам, Риндзибал Алмайсамб, Фарзад Захеди. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости* 2012; 3:23-28. [Alekseev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N., Tubadzhii Yessam, Rindzhibal Al-Maysam, Farzad Zakhedi. *Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central area of the visual analyzer*. *Ophthalmologic vedomosti* 2012; 3:23-28. (In Russ.).]
17. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Дань. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой с компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:22-25. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. *Features of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure*. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:22-25. (In Russ.).]
18. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Шмелева-Демир О.А. Сравнительная оценка некоторых морфометрических показателей при проведении оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной офтальмографии в ранней диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2011; 127(2):18-20. [Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Galoyan N.S., Shmeleva-Deмир O.A. *Comparative analysis of several morphometric parameters received using optic coherent tomography and scanning laser ophthalmoscopy in initial glaucoma diagnosis*. *Vestn Oftalmol* 2011; 127(2):18-20. (In Russ.).]
19. Бреус Т.К. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: РУДН, 2002; 232. [Breus T.K. *Chronostructure of heart biorhythms and environment factors*. Moscow, RUDN University, 2002; 232 p. (In Russ.).]
20. Агаджанян Н.А., Фатеева Н.М., Колпаков В.В. Биоритмы системы гемостаза при производственных миграциях. Москва-Тюмень, ТГМА, 1999; 58. [Agadzhanyan N.A., Fateeva N.M., Kolpakov V.V. *Hemostasis biorhythms in industrial migrations*. Moscow-Tyumen, Tyumen State Medical Academy, 1999. 58 p. (In Russ.).]
21. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследований. *Успехи современной биологии* 1993; 113(6):752-761. [Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. *Role of epiphysis peptides in homeostasis regulation: 20-year study experience*. *Biology Bulletin Reviews* 1993; 113(6):752-761. (In Russ.).]
22. Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы). *Успехи геронтологии* 2000; 4:55-75. [Anisimov V.N. *Prophylaxis of accelerated aging (geroprotectors)*. *Advances in gerontology* 2000; 4:55-75. (In Russ.).]
23. Баевский Р.М., Воронова А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М., 1997; 235. [Baevskiy R.M., Voronova A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevaniy*. Moscow, 1997; 235. (In Russ.).]
24. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 1979; 3:279-282. [Ashmarin I.P. *Neiromediators and neuromodulators. Evolution of substances and evolution of hypotheses*. *J Evolutionary Biochemistry and Physiology* 1979; 3:279-282. (In Russ.).]
25. Bass J., Takahashi J.B. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010; 330(6009):1349-1354.
26. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Национальный журнал глаукома* 2011; 4:58-65. [Gazizova I.R. *Mitochondrial pathology and glaucoma*. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; (4):58-65. (In Russ.).]
27. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии. *Успехи геронтологии* 2000; 4:41-49. [Gusev V.A. *Free-radical theory of aging in the gerontology paradigm*. *Advances in gerontology* 2000; 4:41-49. (In Russ.).]
28. Бернштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000; 199. [Bernstein L.M. *Gormonalnyi kantserogenez* [Hormonal cancerogenesis]. Saint Petersburg, Nauka Publ., 2000. 199 p. (In Russ.).]
29. Thygesen J., Aagren M, Arnavielle S. et al. Late stage glaucoma in Europe: cost and quality of life of patients from four countries. *Congress of WGA, 2nd: Abstracts*. Singapore, 2007; 257.
30. Thygesen J., Christensen T.L., Andersen C.K. et al. Cost analysis of glaucoma related blindness in Europe. *Congress of EGS, Abstracts*. Florence, 2004; 66.
31. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск рака. *Вопросы онкологии* 2006; 52(5):491-498. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A. *Light regimen, melatonin and cancer risk*. *Voprosy onkologii* 2006; 52(5):491-498. (In Russ.).]
32. Верещагин Н.В. Концепции в неврологии: теория и практика. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1991; 91(6):90-92. [Vereschagin N.V. *Conceptions in neurology: theory and practice*. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii* 1991; 91(6):90-92. (In Russ.).]
33. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России. Исследование в Москве 2000-2001 гг. М.: ГНИЦ ПМ МЗ РФ, 2002; 25. [Behavioral risk factors of chronic non-infectious diseases development monitoring system development. Moscow research 2000-2001. 25 p. (In Russ.).]
34. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза. *Успехи геронтологии* 2000; 9:67-73. [Khavinson V.Kh., Golubev A.G. *Epiphysis aging*. *Advances in gerontology* 2000; 9:67-73. (In Russ.).]
35. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации логических систем. *Успехи геронтологии* 1998; 2:67-73. [Gubin G.D., Gubin D.G., Komarov P.I. *Aging looked from the point of temporary organization of logic systems*. *Advances in gerontology* 1998; 2:67-73. (In Russ.).]
36. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущество использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. *Вестник аритмологии*

- 2000; 16:84-94. [Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon L.I. Advantages of chronobiological normative usage in analysis of ambulatory blood pressure monitoring data. *J of arrhythmology* 2000; 16:84-94. (In Russ.).]
37. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск рака. *Вопросы онкологии* 2006; 52(5):491-498. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Light regimen, melatonin and cancer risk. *Voprosy onkologii* 2006; 52(5):491-498. (In Russ.).]
 38. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В., Попович И.Л., Забужинский М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы. *Вопросы онкологии* 2014; 60:(2[114]):15-27. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.Y., Popovich I.G., Zabezhinsky M.A., Panchenko A.Y., Tyndyk M.L., Yurova M.N. Light-induced desynchronization and risk of malignant tumors in laboratory animals: state of the problem. *Voprosy onkologii* 2014; 60:(2[114]):15-27. (In Russ.).]
 39. Романов Ю.А. Хронобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000; 9-24. [Romanov Yu.A. Chronobiology as one of the main branches of modern theoretical biology. Part of: Komarov F.I., Rapoport S.I. *Hronobiologiya i meditsina* [Chronobiology and medicine]. Moscow, Triada-X Publ., 2000; 9-24 p. (In Russ.).]
 40. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхронизации. *Успехи физиологических наук* 2013; 44(4):65-87. [Gubin D.G. Molecular mechanism of circadian rhythms and principles of desynchronization development. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(4):65-87. (In Russ.).]
 41. Carcangiu V., Mura M.C., Parmeggiani A. et al. Daily rhythm of blood melatonin concentrations in sheep of different ages. *Biol Rhythm Res* 2013; 44(6):908-915.
 42. Swaab D.F., Hofman M.A. Age sex and light: variability in the human suprachiasmatic nucleus in relation to its functions. *Brain Res* 1994; 100:261-265.
 43. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня. *Успехи физиологических наук* 2004; 35(2):57-72. [Agadzhanyan N.A., Gubin D.G. Desynchronization: development mechanisms from molecular to systemic level. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2004; 35(2):57-72. (In Russ.).]
 44. Cornelissen G., Gubin D., Halberg Francine et al. Chronomedical aspects of gerontology and geriatrics. *In Vivo* 1999; 13:77-82.
 45. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук* 2008; 39(4):40-65. [Anisimov V.N. Epiphysis, biorhythms and organism aging. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2008; 39(4):40-65. (In Russ.).]
 46. 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. *J Circadian Rhythms* 2007; 5:4.
 47. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления (типа non-dipper). *Вестник аритмологии* 2005; 40:50-54. [Tikhonov P.P., Sokolova L.A. Features of autonomous nervous system regulation mechanisms in arterial hypertension patients with impairment of daily rhythm of arterial pressure (non-dipper type). *J of arrhythmology* 2005; 40:50-54. (In Russ.).]
 48. Фатеева Н.М. Биоритмы физиологических функций организма здорового человека в условиях г. Тюмени. В кн.: Проблемы ритмов в естествознании: Материалы Международного симпозиума. Москва, 2004. 451-453. [Fateeva N.M. Biorhythms of the healthy organism physiological functions in Tumen conditions. In: *Rhythm problems in natural science: material of international conference*. Moscow, 2004, 451-453 pp. (In Russ.).]
 49. Гапон Л.И., Михайлова И.М., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г. Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе. *Вестник аритмологии* 2003; 31:32-36. [Gapon L.I., Mikhailova I.M., Shurkevich N.P., Gubin D.G. Chronostructure of arterial pressure and heartbeat frequency dependency of season rhythm in arterial hypertension patients in Khanty-Mansi region. *J of arrhythmology* 2003; 31:32-36. (In Russ.).]
 50. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Некоторые особенности суточных ритмов артериального давления у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска. *Практикующий врач* 1997; 11:6-9. [Kobaloba Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Some features of arterial pressure daily rhythms in patients with essential hypertension with concomitant risk factors. *Praktikuyushiy vrach* 1997; 11:6-9. (In Russ.).]
 51. Фатеева Н.М., Киянюк Н.С. Суточная и сезонная динамика липидов мембран тромбоцитов человека в условиях средних широт. *Научный вестник Тюменской медицинской академии* 2002; 7-8:83. [Fateeva N.M., Kiyaniuk N.S. Daily and season dynamics of platelet cell membrane lipids in the middle latitudes. *Nauchny vestnik Tumenskoi meditsinskoi akademii* 2002; 7-8:83. (In Russ.).]
 52. Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. *Кардиология* 2000; 2:10-14. [Shvalev V.N., Tarkiy N.A. Phenomenon of early involution of sympathetic vegetative system. *Cardiology* 2000; 2:10-14. (In Russ.).]
 53. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 1979; 3:279-282. [Ashmarin I.P. Neuremediators and neuromodulators. Evolution of substances and evolution of hypotheses. *J of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 1979; 3:279-282. (In Russ.).]
 54. Brun J., Claustrat B., Sadder P., Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalgia* 1995; 15:136-139.
 55. Gale J.E., Cox H.E., Qian J., Block G.D., Colwell C.S., Matveyenko A.V. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J of Biological Rhythms* 2011; 26(5):423-433. (In Russ.).]
 56. Maury E., Ramsey K.M., Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome. From Experimental Genetics to Human Disease. *Circulation Research* 2010; 106:447-462.
 57. Chiquet C., Denis P. The neuroanatomical and physiological bases of variations in intraocular pressure. *J Francais d'Ophthalmologie* 2004; 2:2S11-2S18.
 58. David R., Zangwill L., Briscoe D. et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:280-283.
 59. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхронизации. *Успехи физиологических наук* 2013; 44(4):65-87. [Gubin D.G. Molecular basis of circadian rhythms and principles of circadian disruption. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(4):65-87. (In Russ.).]
 60. Губин Д.Г. Экстрациркадианная диссеминация как общее проявление десинхронизации на различных уровнях организации. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»* 2012; 7:83-84. [Gubin D.G. Extracircadian dissemination as a general feature of desynchronization: from systemic to organismic level. *RUDN J of Medicine* 2012; 7:83-84. (In Russ.).]
 61. Gubin D., 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. *Chronobiol Int* 2017. Pending.
 62. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J., Ikada Y., Kurumatani N. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. *Chronobiol Int* 2014; 31(6):779-786.
 63. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the Temporal Order — Causes and Treatment. *Current Aging Science* 2016; 9(1):14-25.
 64. Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon E.I., Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Current Aging Science* 2016; 9(1):5-13.
 65. Jackowska M., Hamer M., Carvalho L.A. et al. Short sleep/rountration is associated with shorter telomere length in healthy men: findings from the Whitehall II Cohort Study. *PLoS One* 2012; 7:7292.
 66. Antoun G., Cannon P.B., Cheng H-Y.M. Regulation of signaling and photic entrainment of the suprachiasmatic nucleus circadian CLOCK by Raf kinase inhibitor protein. *J Neurosci* 2012; 32:4867-4877.
 67. Hansen K.F., Sakamoto K., Obrietan K. MicroRNAs: a potential interface between the circadian CLOCK and human health. *Genome Medicine* 2011; 3:10.
 68. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice. *Aging* 2010; 2:936-944.
 69. Duong H.A., Robles M.S., Knutti D., Weitz C.J. A molecular mechanism for circadian CLOCK negative feedback. *Science* 2011; 332:1436-1439.
 70. Asher G., Gatfield D., Stratmann M. et al. SIRT1 regulates circadian CLOCK gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* 2008; 134:317-328.
 71. Duncan M.J., Prochot J.R., Cook D.H. et al. Per2 expression in extra-SCN oscillators in hamster brain. *Brain Res* 2013; 1491:44-53.
 72. Lakatua D. Molecular and genetic aspects of chronobiology. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. 216 p.

73. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice. *Aging* 2010; 2:936-944.
74. Belden W.J., Dunlap J.C. SIRT1 is a circadian-deacetylase for core CLOCK components. *Cell* 2008; 134:212-214.
75. Сербин М.Е., Щербак Е.В. Апоптоз и его молекулярные эффекторы. Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник. Под редакцией проф., д.м.н. Н.Н. Ильинских. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004. [Serbin M.E., Scherbak E.V. Apoptosis and its molecular effects. Actual problems of biology, medicine and ecology: a collection. Edited by prof., Med.Sc.D. N.N. Ilyinskikh. Tomsk, Siberian State Medical University, 2004. (In Russ.)].
76. Chen L.D., Tan D.X., Reiter R.J. et al. In vivo and in vitro effects of the pineal gland and melatonin on $[Ca^{2+}+Mg^{2+}]$ -dependent ATPase in cardiac sarcolemma. *Pineal Res* 1993; 14:178-183.
77. Welsh O.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Ann Rev Physiol* 2010; 72:551-577.
78. Swaab D.F., Van Someren E.J., Zhou J.N., Hofman M.A. Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus. *Prog Brain Res* 1996, 111:349-368.
79. Романов Р.А. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и патологии. М.: 1975; 79-85. [Romanov R.A. Bioloicheskie ritmy gipotalamo-gipofizarno-nadpochchnikovoi sistemy u zhyvotnykh i cheloveka v norme i patologii] [Biological rhythms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in human and animals in normal and pathologic state]. Moscow, 1975; 79-85 pp. (In Russ.)].
80. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Aging Res Rev* 2006; 5:33-51.
81. Agez L., Laurent V., Guerrero H.Y. et al. Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis. *J Pineal Res* 2009; 46:95-105.
82. Ferracioli-Oda E., Qawasmii A., Block M.H. Meta-Analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8(5): e63773.
83. Fahrenkrug J. Synaptic contact between melanopsin-containing retinal ganglion cells and rod bipolar cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3812-3820.
84. Zhang Y., Kornhauser J.M., Zee P.C., Mayo K.E., Takahashi S., Turek F.W. Effects of aging on light-induced phase-shifting of circadian behavioral rhythms, expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neurosci* 1996; 70:951-961.
85. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Melatonin attenuates disrupted temperature, blood glucose and heart rate daily rhythms in patients with type 2 diabetes and prediabetes. 2017. Pending.
86. Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon L.I., Weinert D. Daily Melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Curr Aging Sci* 2016; 9(1):5-13.
87. Blasic D.E., Cos S., Hill S.M. et al. Melatonin action and oncogenesis. In: Role of melatonin and pineal peptides in neuromodulation. New York, Plenum Press, 1991; 233-240 p.
88. Ramkisoensing A., Meijer J.I.T. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Frontiers in Neurology* 2015; 6:128.
89. Brown S.A., Schmitt K., Eckert A. Aging and circadian dysfunction: causes and effects. *Aging* 2011; 3:1-5.
90. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the temporal order — causes and treatment. *Curr Aging Science* 2016; 9(1):14-25.
91. Букалев А.В., Виноградова И.А., Забехинский М.А. и др. Световое загрязнение увеличивает заболеваемость и смертность от разных причин у самцов крыс. *Успехи геронтологии* 2012; 25(1): 49-56. [Bukalev A.V., Vinogradova I.A., Zabezhinskiy M.A. et al. Light pollution increases morbidity and mortality of different causes in male rats. *Advances in gerontology* 2012; 25(1):49-56. (In Russ.)].
92. Farajnia S., Michel S., Deboer T. et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci* 2012; 32:5891-5899.
93. Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y. et al. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature* 2012; 485:459-464.
94. Refinetti R., Ma H., Satinoff E. Body temperature rhythms, cold tolerance, and fever in young and old rats of both genders. *Exp Gerontol* 1990; 25:533-543.
95. Hattar S., Lucas R.J., Mrosovsky N., Thompson S., Douglas R.H., Hankins M.W., Lem J., Biel M., Hofmann F., Foster R.G., Yau K.W. Melanopsin and rodcone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003; 424:76-81.
96. Agarwal A. Gass' atlas of macular diseases. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012.
97. Agorastos A., Huber C.G. The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential. *J Pineal Res* 2011; 50:1-7.
98. Alarma-Estrany P., Guzman-Aranguez A., Huete F. et al. Design of novel melatonin analogs for the reduction of intraocular pressure in normotensive rabbits. *J Pharmacol Exp* 2011; 337:703-709.
99. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on mango-, parvo- Koniocellular pathway in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(4):465-481.
100. Газизова И.Р., Алмайсам Р. Нейродегенеративные изменения в головном мозге при глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2012; 3:88-91. [Gazizova I.R., Almayasam R. Brain neurodegenerative changes in glaucoma. *RMJ Clinical ophthalmology* 2012; 3:88-91. (In Russ.)].
101. Di Bella G., Mascia F., Gualano L., Di Bella L. Melatonin Anticancer Effects: Review. *Int J Mol Sci* 2013; 14:2410-2430.
102. Benloucif S., Orbeta L., Ortiz R., Janssen I., Finkel S.I., Bleiberg J., Zee P.C. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep* 2004; 27:1542-1551.
103. Calvo J.R., Raffi-El-Idrissi M., Pozo D., Guerrero J.M. Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells. *J Pineal Res* 1995; 18:119-126.
104. Anisimov V.N., Baturin D.A., Popovich I.G. et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. *Int J Cancer* 2004; 111:475.
105. Buijs R.M., Kalsbeek A., Romijn H.J., Pennartz C.M.A., Mirmiran M. Hypothalamic integration of circadian rhythms. Amsterdam, Elsevier; 1996.
106. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* 2010; 330:379-385.
107. Cagnacci A., Soldani R., Yen S.S.C. The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1036-1038.
108. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. 2017. Pending.
109. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Melatonin attenuates disrupted temperature, blood glucose and heart rate daily rhythms in patients with type 2 diabetes and prediabetes. 2017. Pending.
110. Hida A., Kitamura Sh., Ohsawa Y. et al. In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. *Scientific Reports* 2013; 3:2074.
111. Rosenwasser A.M., Wirz-Justice A. Circadian rhythms and depression: clinical and experimental models. Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, Berlin, Heidelberg. 125; 457-485.
112. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res* 2008; 173:465-478.
113. Gupta N., Ang L.C., Girard E., Yucel Y.H. Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:53-60.
114. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exper Eye Res* 2007; 84:176-184.
115. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Ann Rev Physiol* 2010; 72:517-549.
116. Buguet A.P., Romanet J.P. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:342-347.
117. Thygesen J., Aagren M., Arnavielle S. et al. Late stage glaucoma in Europe: cost and quality of life of patients from four countries. Congress of WGA, 2nd: Abstracts. Singapore, 2007; 257.
118. Thygesen J., Christensen T.L., Andersen C.K. et al. Cost analysis of glaucoma related blindness in Europe. Congress of EGS: Abstracts. Florence, 2004; 66.

Поступила 27.09.2017