

# СТАРЕНИЕ ОРГАНОВ ЧУВСТВ

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2026-66-79

УДК: 616-036.12

Готина А. Д. <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Гериатрический центр реабилитации и ухода для пожилых людей «Сениор Групп Малаховка», Московская обл., Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

\*Автор, ответственный за переписку, Готина Алиса Дмитриевна.  
E-mail: gotina\_ad@rgnkc.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Старение органов зрения и других сенсорных систем является ключевой медицинской и социальной проблемой, поскольку приводит к снижению качества жизни, функциональной зависимости и росту бремени заболеваний. Возрастные изменения глаза обусловлены сложным взаимодействием окислительного стресса, хронического воспаления, митохондриальной дисфункции и нарушений клеточного метаболизма, что способствует развитию катаракты, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, диабетической ретинопатии и синдрома сухого глаза.

**ЦЕЛЬ.** Обобщить современные данные о механизмах старения органов зрения, слуха и обоняния, их клинических проявлениях, а также перспективных направлениях диагностики и терапии, включая протеомные технологии и методы искусственного интеллекта.

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.** Катаракта развивается вследствие накопления окислительных повреждений хрусталика и нарушений его биохимического состава. Возрастная макулярная дегенерация ассоциирована с накоплением друз, окси-инфлам-эйджингом и иммунными механизмами, приводящими к атрофии пигментного эпителия. Глаукоматозная нейродегенерация обусловлена повреждением зрительного нерва, эксайтотоксичностью, митохондриальными нарушениями и окислительным стрессом. Диабетическая ретинопатия характеризуется сосудистыми и воспалительными изменениями, усиливаемыми ускоренным клеточным старением. Синдром сухого глаза связан с нарушением функций слезной и мейбомиевых желез, а также с возрастным снижением антиоксидантной защиты. Дополнительно рассмотрены механизмы пресбиакюзиса и пресбионазалиса.

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ.** Протеомика жидкостной биопсии и технология ТЕМРО позволяют исследовать экспрессию белков *in vivo* в нерегенеративных тканях глаза, определять клеточно-специфические маркеры старения и прогнозировать ответ на терапию. Алгоритмы искусственного интеллекта формируют «протеомные часы», способные оценивать биологический возраст глазных структур и выявлять ускоренное старение при офтальмологических заболеваниях.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Старение сенсорных систем представляет собой мультифакторный процесс, формирующий широкую палитру возраст-ассоциированных заболеваний. Комплексное сочетание клинических, молекулярных и вычислительных подходов открывает новые возможности для персонализированной диагностики, раннего выявления и разработки таргетных антивозрастных стратегий, направленных на сохранение зрительных функций и повышение качества жизни пожилого населения.

**Ключевые слова:** катаракта; возрастная макулярная дегенерация; глаукома; снижение обоняния; пресбиакюзис.

**Для цитирования:** Готина А. Д. Старение органов чувств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2026 ; 1 (25) : 66–79. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2026-66-79

Поступила: 20.11.2025. Принята к печати: 13.01.2026. Дата онлайн-публикации: 31.03.2026.

## AGING CHANGES IN THE SENSES

Gotina A. D. <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Geriatric Rehabilitation and Care Center for the Elderly «Senior Group Malakhovka», Moscow Region, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Gotina Alisa Dmitrievna. E-mail: gotina\_ad@rgnkc.ru

**Abstract**

**BACKGROUND.** The aging of the visual organ and other sensory systems is a key medical and social problem, as it leads to a decrease in quality of life, functional dependence and an increased burden of disease.

**OBJECTIVE.** Cataracts develop due to the accumulation of oxidative damage to the lens and disruptions in its biochemical composition. Age-related macular degeneration is associated with the accumulation of drusen, oxyinflammation, and immune mechanisms leading to pigment epithelial atrophy. Glaucomatous neurodegeneration is caused by optic nerve damage, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. Diabetic retinopathy is characterized by vascular and inflammatory changes, exacerbated by accelerated cellular aging. Dry eye syndrome is associated with dysfunction of the lacrimal and meibomian glands, as well as age-related decline in antioxidant defenses. The mechanisms of presbycusis and presbynasalis are also discussed.

**CONCLUSION.** Aging of sensory systems is a multifactorial process that forms a wide range of age-associated diseases. A comprehensive combination of clinical, molecular, and computational approaches opens new possibilities for personalized diagnostics, early detection, and the development of targeted anti-aging strategies aimed at preserving visual function and improving quality of life in the elderly population.

**Keywords:** cataract; age-related macular degeneration; glaucoma; decreased sense of smell; presbycusis.

**For citation:** Gotina A. D. Aging changes in the senses. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2026 ; 1 (25) : 66–79. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2026-66-79

Received: 20.11.2025. Accepted: 13.01.2026. Published online: 31.03.2026.

## СТАРЕНИЕ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

В мире насчитывается не менее 250 млн человек, которые страдают нарушениями зрения [1].

В 2020 г. ведущими причинами слепоты у людей в возрасте 50 лет и старше были: аномалии рефракции, катаракта, глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и диабетическая ретинопатия [2]. Причины возрастных заболеваний глаз сложны и многофакторны. Одним из способствующих таким болезням механизмов является окислительный стресс, которому глаз подвержен из-за большого потребления кислорода, высоких концентраций полиненасыщенных жирных кислот и кумулятивного воздействия высокоэнергетического видимого света. В совокупности эти факторы приводят к чрезмерному образованию активных форм кислорода, которые представляют собой свободные радикалы, содержащие кислород, и могут вызвать окислительное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), белков и липидов [3], вызывая апоптоз и приводя к офтальмологическим заболеваниям [4].

Зрительный нерв (II черепной нерв) состоит из чувствительных соматических афферентных волокон и подвержен развитию возрастных дегенеративных процессов. Повреждение зрительного нерва и возникающее в результате его разрушение являются основной причиной необратимой потери зрения при многих возрастных заболеваниях глаз, включая глаукому [5]. Возрастные изменения в зрительном нерве опосредуются структурными и биохимическими каскадами, которые в конечном итоге приводят к нейродегенерации, гибели клеток и, как следствие, к необратимой потере зрения.

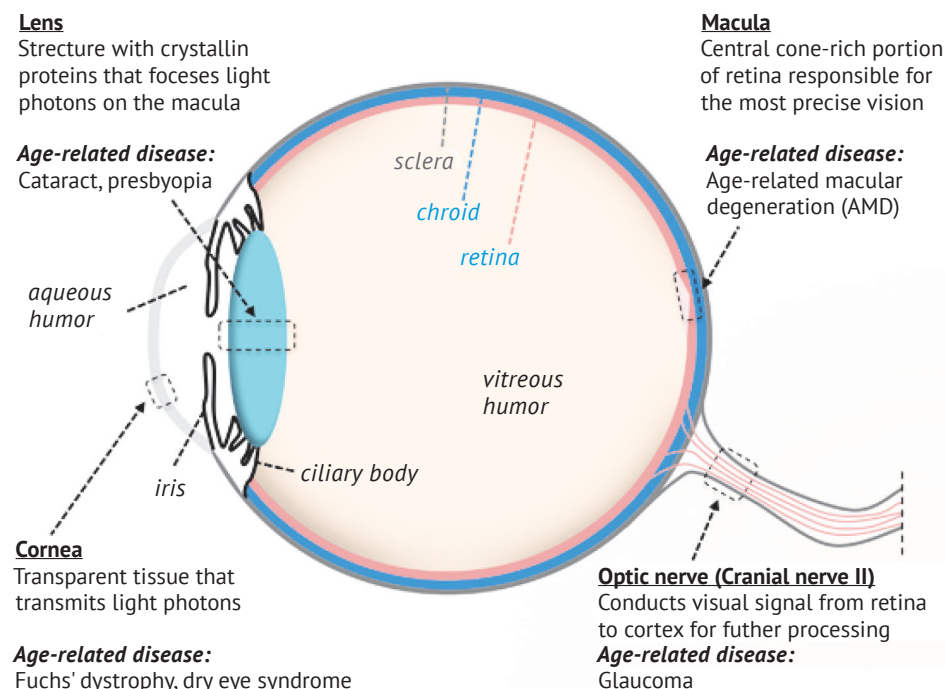
В совокупности возрастные заболевания глаз вызывают нарушения зрения у значительной части населения: оценки распространенности нарушений зрения у людей 65 лет и старше варьируются от 4 до 20 % в зависимости от того, как определяется нарушение [5]. Пожилые пациенты со слабым зрением обычно сообщают о снижении качества жизни, симптомах депрессии и чувстве тревоги [6], что говорит о важности разработки более эффективных методов профилактики и лечения возрастных заболеваний глаз.

## КАТАРАКТА

Хрусталик является ключевым преломляющим элементом глаза, вместе с роговицей фокусирующим изображение на сетчатке. Это достигается за счет его двояковыпуклой формы, высокого показателя преломления, практически идеальной прозрачности и, в молодом возрасте, способности фокусировать близко расположенные предметы посредством акта аккомодации, когда сокращение цилиарной мышцы позволяет хрусталику принимать более изогнутую форму. Прогрессирующая потеря прозрачности сопровождается резким снижением скорости и амплитуды аккомодации, которое является основой пресбиопии, достигающей своего пика к 50 годам. В основе клеточных изменений лежат генетические механизмы, которые развиваются быстрее под влиянием внешней среды. В результате внутри вещества хрусталика происходит региональное увеличение светорассеяния.

Живые клетки хрусталика постоянно подвергаются окислительному стрессу активными формами кислорода, такими как пероксид

**Рис. 1. Основные возрастные заболевания глаз и структуры, на которые они влияют**  
**Fig. 1. Major age-associated ocular diseases and the structures that they affect**



Источник: Lin J. B., Tsubota K., Apte R. S. A glimpse at the aging eye. *NPI Aging Mech Dis.* 2016; 2 : 16003. DOI: 10.1038/npjamd.2016.3

водорода ( $H_2O_2$ ) и хлорноватистая кислота ( $HClO$ ), супероксид свободных радикалов и гидроксильный радикал ( $\bullet OH$ ). Эндогенные источники включают митохондрии, пероксисомы, липоксигеназы, NADPH-оксидазу и цитохром р450. Тем не менее клетки хрусталика постоянно подвергаются воздействию  $H_2O_2$  и других ксенобиотиков, и существует необходимость защищать восприимчивые белки от окисления [7]. В настоящее время единственным эффективным способом лечения катаракты является хирургическая операция — факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Благодаря высокому уровню современных хирургических техник операция по замене хрусталика является быстрой, относительно несложной и малоинвазивной манипуляцией, не требующей длительной реабилитации.

### ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

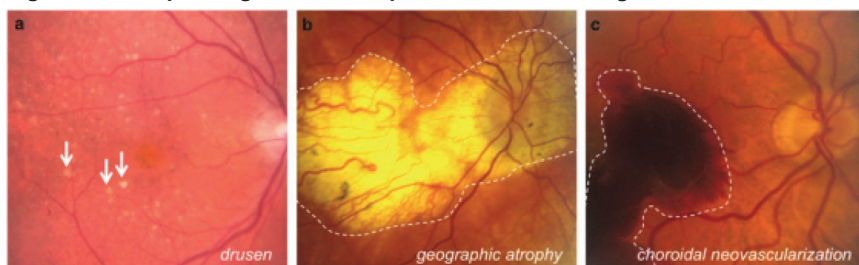
ВМД представляет собой многофакторное заболевание и является основной причиной слепоты у пациентов 50 лет и старше. Ранняя стадия ВМД характеризуется наличием липидных отложений (друз) в субретинальном пространстве. Прогрессирование заболевания может проявляться в двух формах: неэкссудативной, которая в конечном итоге может привести к развитию географической атрофии (ГА),

и неоваскулярной (или экссудативной) форме, при которой развивается макулярная неоваскуляризация (МНВ). Необратимое снижение центрального зрения может наступить при обеих формах заболевания. Фотографии глазного дна, изображающие друзы, ГА и МНВ, представлены на рис. 2.

Окислительное повреждение и воспаление (oxi-inflamm-aging) также играют важную роль в прогрессировании заболевания при неэкссудативной ВМД. В одном из исследований было показано, что ткани донорского глаза с ВМД содержат больше белков, аддуктированных карбоксиэтилпирролом (СЕР) во внешней сетчатке, по сравнению с тканями здорового глаза донора из группы контроля. СЕР-модифицированные белки могут способствовать развитию атрофии ретинального пигментного эпителия вследствие иммуноопосредованного повреждения [8]. В другом исследовании было показано, что субретинальная инфильтрация провоспалительными макрофагами М1 и антигенспецифическими Т-клетками, активированными окислительным повреждением, также может играть роль в гибели ретинального пигментного эпителия [9].

В настоящее время не существует ни медикаментозных, ни хирургических методов лечения неэкссудативной ВМД, хотя в рандомизированных клинических исследованиях было показано, что пероральный прием различных

Рис. 2. Снимки глазного дна у пациентов с ВМД, демонстрирующие характерные признаки заболевания  
 Fig 2. Fundoscopic images from AMD patients demonstrating hallmarks of disease



**a** – друзы (примеры указаны стрелками); **b** – географическая атрофия (приблизительно очерчена пунктирной белой линией); **c** – хориоидальная неоваскуляризация (приблизительно очерчена пунктирной белой линией)  
**a** – drusen (examples indicated by arrows); **b** – geographic atrophy (roughly outlined by dashed white line); **c** – choroidal neovascularization (roughly outlined by dashed white line)

Источник: Lin J. B., Tsubota K., Apte R. S. A glimpse at the aging eye. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016; 2 : 16003. DOI: 10.1038/npjamd.2016.3

антиоксидантов (например, витаминов С и Е, бета-каротина, цинка, лютеина и зеаксантина) может снизить вероятность прогрессирования заболевания [10]. Основным методом лечения экссудативной ВМД в настоящее время является анти-VEGF терапия: интравитреальное введение препаратов: афлиберцепта, ранибизумаба и бевацизумаба [11]. С помощью анти-VEGF терапии возможно длительное время поддерживать анатомическую целостность макулярной зоны и зрительные функции во избежание развития терминальной стадии заболевания, однако применение данного метода лечения не гарантирует выздоровление от ВМД.

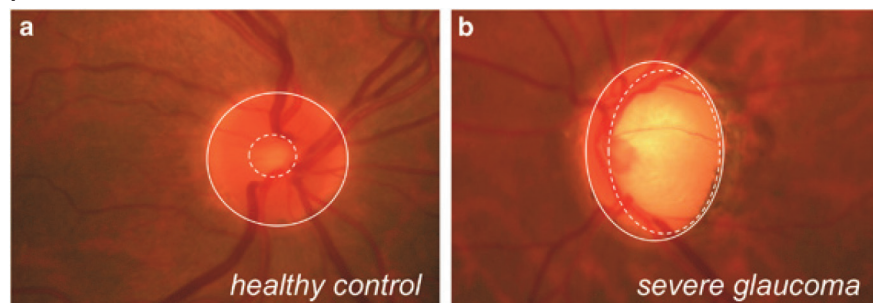
### ГЛАУКОМА И БУДУЩЕЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Возраст является значимым фактором риска развития глаукомы — нейродегенеративного

заболевания, характеризующегося повреждением диска зрительного нерва (ДЗН) вследствие повышенного внутриглазного давления и гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Глаукоматозное повреждение зрительного нерва можно легко визуализировать с помощью биомикроскопии, исследуя экскавацию ДЗН (рис. 3). Современные терапевтические стратегии направлены на снижение внутриглазного давления (ВГД) либо за счет уменьшения выработки водянистой влаги и увеличения увеосклерального оттока, либо за счет увеличения оттока через трабекулярную сеть. Однако эта стратегия работает не у всех пациентов, а у некоторых, несмотря на лечение, наблюдается прогрессирование заболевания. Кроме того, у части пациентов развивается глаукомное поражение зрительного нерва при отсутствии повышенного ВГД; это состояние клинически

Рис. 3. Фотография глазного дна здорового пациента в сравнении с фотографией глазного дна пациента с тяжелой глаукомой  
 Fig. 3. Fundoscopic image from a healthy patient compared with a fundoscopic image from a severely glaucomatous patient

Fig. 3. Fundoscopic image from a healthy patient compared with a fundoscopic image from a severely glaucomatous patient



**a** – глазное дно здорового пациента с небольшой физиологической экскавацией и здоровым бледно-розовым диском зрительного нерва; **b** – глазное дно пациента с тяжелой глаукомой с краевой экскавацией и значительным истончением края диска снизу. Пунктирные белые круги примерно очерчивают границы экскавации; сплошные белые круги обозначают границы дисков зрительного нерва.

**a** – healthy patient with a small cup-to-disc ratio and a healthy, pink optic disc surrounding the cup; **b** – severely glaucomatous patient with an enlarged cup and significant inferior thinning of the disc rim. Dashed white circles roughly outline the cups; solid white circles roughly outline the discs.

Источник: Lin J. B., Tsubota K., Apte R. S. A glimpse at the aging eye. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016; 2 : 16003. DOI: 10.1038/npjamd.2016.3

известно как глаукома нормального давления. Исследования показали, что гибель ГКС, связанная с глаукомой, может быть опосредована многочисленными механизмами, включая, помимо прочего, глутамат-опосредованную эксайтотоксичность, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [12, 13]. Однако до сих пор большинство стратегий нейропротекции (в частности, по результатам крупного исследования [14], применение мемантина) не показали должной эффективности, что подчеркивает необходимость дополнительных исследований для разработки новых терапевтических целей.

### ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является ведущей причиной слепоты во всем мире и микрососудистым осложнением сахарного диабета (СД); ее тяжесть связана с длительностью СД. Это делает ДР серьезной социально-экономической проблемой для системы здравоохранения из-за ускоренного темпа старения населения и значительного увеличения продолжительности жизни человека. Примерно у трети пациентов с СД наблюдаются признаки ДР. Клинически ДР разделяют на две стадии в зависимости от наличия неоваскуляризации сетчатки: непролиферативную ДР (НПДР) и пролиферативную ДР (ПДР). ДР обычно

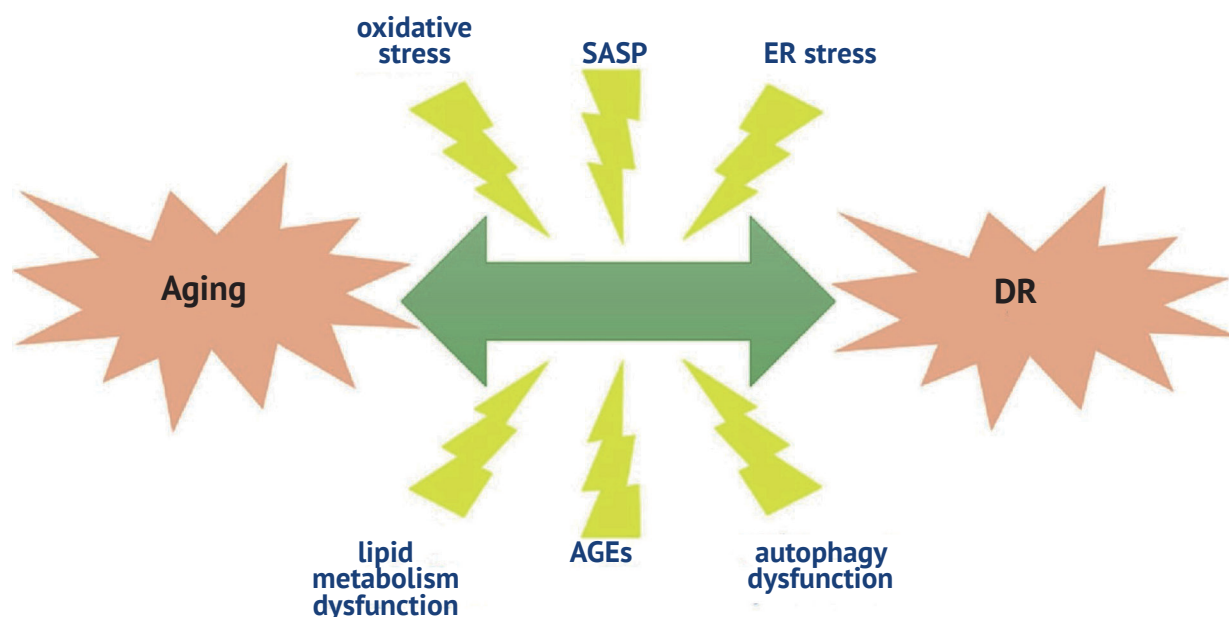
протекает бессимптомно на ранних стадиях заболевания, но при отсутствии лечения может наблюдаться выраженное снижение зрения, потенциально приводящее к слепоте [15]. Более того, среди лиц с некомпенсированным гликемическим профилем распространенность и тяжесть ДР положительно коррелирует с продолжительностью СД [15], что объясняет повышенную распространенность ДР у пожилых людей.

Многие факторы вызывают клеточное старение, в том числе секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), конечные продукты гликирования (AGE), окислительный стресс, а также нарушение липидного обмена и аутофагии. Следовательно, эти факторы также способствуют развитию ДР, компоненты представлены на рис. 4 [16].

### СИНДРОМ СУХОГО ГЛАЗА

Синдром сухого глаза (ССГ) является недооцененной угрозой для здоровья, от которой страдают миллионы людей во всем мире [17]. Хотя у некоторых пациентов с ССГ глазная поверхность выглядит практически нормальной, слезная пленка у них нестабильна, что приводит к таким симптомам, как усталость глаз, раздражение и нечеткость зрения. На рис. 5 показан глаз пациента с выраженной сухостью и вызванными ею аномалиями роговицы и конъюнктивального эпителия. Широкое

Рис. 4. Предполагаемые механизмы, посредством которых старение может участвовать в прогрессировании ДР  
Fig. 4. The proposed mechanisms through which aging may be involved in the progression of DR



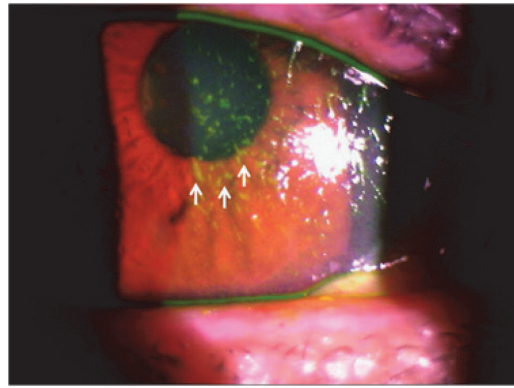
DR – диабетическая ретинопатия; AGEs – конечные продукты гликирования; SASP – секреторный фенотип, связанный со старением

DR – diabetic retinopathy; AGEs – advanced glycation end products; SASP – senescence-associated secretory phenotype  
Источник: Li Q., Wang M., Li X., Shao Y. Aging and diabetic retinopathy: Inherently intertwined pathophysiological processes. *Exp Gerontol.* 2023 ; 175 : 112138. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112138

**Рис. 5. Фотография пациента с тяжелой формой синдрома сухого глаза, поверхность глаза которого была окрашена флуоресцеином**  
**Fig. 5. Photograph of a patient with severe dry eye syndrome whose ocular surface was stained with fluorescein**

*Фотография выполнена при использовании адаптера на окуляре щелевой лампы. Обратите внимание на аномальное окрашивание эпителия роговицы (см. стрелки).*  
*The photo was taken using an adapter on the eyepiece of a slit-lamp. Note the abnormal staining on the corneal epithelium (see arrows).*

*Источник: Lin J. B., Tsubota K., Apte R. S. A glimpse at the aging eye. NPJ Aging Mech Dis. 2016; 2 : 16003. DOI: 10.1038/npjamd.2016.3*



использование портативных электронных устройств, таких как смартфоны и ноутбуки, может способствовать развитию ССГ за счет снижения частоты моргания. Выработка слезной жидкости уменьшается с возрастом [18], что дополнительно способствует развитию ССГ, но механизм этого возрастного изменения неизвестен. Старение влияет на функционирование мейбомиевых желез, которые производят липидный компонент слез [19]. Одна гипотеза предполагает, что причиной ССГ может быть окислительный стресс. В подтверждение этого несколько исследований показывают, что у мышей, у которых отсутствует супероксиддисмутаза 1 (SOD1) или фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2 (NFE2L2, также известный как Nrf2), наблюдается повышенный окислительный стресс и впоследствии развивается снижение выработки слез [20]. Таким образом, современные стратегии терапии ССГ направлены на элиминацию факторов, способствующих развитию окислительного стресса.

Помимо модуляции окислительного стресса потенциальной стратегией терапии ССГ может быть изменение образа жизни (увеличение физической активности) [21]. Как и в случае с ВМД, появляется все больше доказательств в пользу того, что основным фактором, способствующим развитию ССГ, является воспаление [22]. На сегодняшний день рекомендуется тактикой лечения ССГ является применение препаратов из группы искусственной слезы.

### **ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ: РОЛЬ ГЛАЗ В ЧАСАХ ОРГАНИЗМА**

Старение влияет не только на функционирование различных отделов глаза, но и на его способность быть отражением часов организма. Считается, что по мере старения хрусталика хуже передается коротковолновый видимый (т. е. синий) свет, но при этом сохраняется способность передавать длинноволновый видимый (т. е. красный) свет [23]. Этот эффект старения проблематичен, поскольку максимальная чувствительность рецептора ipRGCs

находится в области синего света (460–480 нм). Поэтому операция по коррекции катаракты восстанавливает не только зрительную функцию, но и способность глаза регулировать циркадные ритмы [24]. Поддержание правильных циркадных ритмов необходимо, т. к. они имеют важное значение для широкого спектра заболеваний, таких как нарушения сна, ожирение, метаболический синдром, депрессия, рак молочной железы и рак простаты [25]. Следует отметить, что, несмотря на свою важность для установления циркадных ритмов, синий свет опасен для стареющей сетчатки [26]. Решающее значение имеют будущие исследования в этой области, которые, вероятно, дадут важную информацию о влиянии селективных длин волн света на здоровье глаз.

### **ПРОТЕОМИКА ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Минимально инвазивная жидкостная биопсия глаза захватывает локально обогащенную жидкость, содержащую тысячи белков из узкоспециализированных типов клеток глаза, что представляет собой многообещающую альтернативу биопсии твердых тканей. Преимущества жидкостной биопсии включают в себя: отбор проб из глаза без необратимых функциональных повреждений; сбор образцов в амбулаторных условиях; потенциально лучшее отражение гетерогенности тканей; мониторинг терапевтического ответа с помощью последовательного отбора проб и даже возможность изучения механизмов заболевания на клеточном уровне. Для проведения протеомного анализа можно использовать различные жидкости из человеческого глаза, включая водянистую влагу (ВВ), собранную во время внутриглазной операции или с помощью щелевой лампы, либо образцы слезы. Сразу после сбора образцы быстро замораживают на сухом льду, а затем хранят при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до дальнейшего анализа. Сбор образцов показан на рис. 6. В одном из последних исследований был описан подход TEMPO (Tracing Expression of Multiple Protein

Origins, отслеживание экспрессии множественного происхождения белков). Протеомика жидкостной биопсии может изменить молекулярную диагностику и прогностику, а также помочь оценить механизмы заболевания и персонализированные терапевтические стратегии у отдельных пациентов [28].

Изучение заболеваний глаз, особенно экспрессии белков, во многом зависит от таких методов, как иммуногистохимия биопсии твердых тканей. Однако этот метод выполняется в 0,1–0,5 % случаев, т. к. большая часть глаза состоит из нерегенеративных клеток, которые при выполнении биопсии могут быть необратимо повреждены. Поскольку новые молекулярные методы лечения продолжают развиваться и оказывают существенное влияние на лечение заболеваний глаз, понимание экспрессии белков становится все более важным. Жидкостная биопсия, при которой измеряются белки в локально обогащенных жидкостях глаза, позволяет оценить механизмы заболевания и разработать персонализированные терапевтические стратегии у людей и становится важной альтернативой биопсии твердых тканей. Этот метод имеет значительные преимущества, поскольку он позволяет избежать прямого разрушения нерегенеративных тканей, может лучше отражать гетерогенность тканей, выполняется в различных клинических условиях, включая амбулаторные клиники, и может повторяться, позволяя контролировать терапевтический ответ у отдельных пациентов. Кроме того, жидкие биоптаты из глаза могут иметь более высокую чувствительность, поскольку они обогащены молекулярно по сравнению с кровью, где белковые биомаркеры разбавлены из-за высокого динамического диапазона [29].

У пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отеком протеомика ВВ может помочь предсказать ответ на анти-VEGF терапию, что является важной медицинской необходимостью, поскольку у 1/3 пациентов наблюдается сильная активность макулярной неоваскуляризации, несмотря на интенсивную анти-VEGF терапию [30]. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями глаз протеомика жидкостной биопсии может помочь выявить персонализированные методы лечения, применимые к конкретным проявлениям и стадиям болезни, и предотвратить введение неэффективных лекарств [31].

Основываясь на специфических характеристиках белков отдельных типов клеток, TEMPO позволяет анализировать болезни и механизмы старения на клеточном уровне *in vivo*, в том числе в нерегенеративных органах, таких как

сетчатка, где прямая биопсия может вызвать необратимые функциональные повреждения. Путем интеграции TEMPO маркерные белки, специфичные для определенного типа клеток, были использованы для разработки протеомных часов искусственного интеллекта в целях прогнозирования возраста следующих типов клеток: иммунных, сосудистых и клеток сетчатки.

### **РОЛЬ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В АНАЛИЗЕ ДАННЫХ**

Искусственный интеллект (ИИ) может помочь в изучении закономерности в структуре белков, включая нелинейные особенности, на основе крупномасштабных данных протеомики. Недавно были разработаны протеомные часы ИИ на основе протеома ВВ, которые могут предсказывать возраст здорового человека на основе 26 белков ВВ (рис. 7) [27]. Поскольку были идентифицированы специфические маркерные белки каждой клетки, часы ИИ могли предсказывать возраст соответствующих клеток кровеносных сосудов, сетчатки и иммунных клеток. Применение протеомных часов показало, что такие заболевания, как диабетическая ретинопатия и увеит, вызывают ускоренное старение определенных типов клеток. У пациентов с диабетической ретинопатией степень старения увеличивалась по мере прогрессирования заболевания и возрастала примерно на 30 лет при поздней стадии — пролиферативной диабетической ретинопатии. Даже в ситуациях, когда был достигнут положительный терапевтический эффект, наблюдалось ускоренное старение. У многих пациентов с диабетом отсутствуют видимые признаки начинающегося патологического процесса в глазу. Однако в недавнем исследовании [27] было обнаружено, что в глазах пациентов с СД иммунные клетки и клетки сетчатки были примерно на 10 лет старше, чем в здоровых глазах, что позволяет предположить ускоренное старение еще до манифестации заболевания. Таргетные препараты против старения могут стать следующим шагом в профилактической персонализированной медицине.

### **ПРОТЕОМИКА ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

В нескольких исследованиях изучался протеом образцов ВВ пациентов с диабетической ретинопатией (ДР), что позволило по-новому взглянуть на патофизиологию заболевания и терапевтический ответ [32]. У пациентов с пролиферативной ДР (ПДР) жидкостная

Рис. 6. Сбор образцов для протеомики глаз  
Fig. 6. Sample collection for ocular proteomics

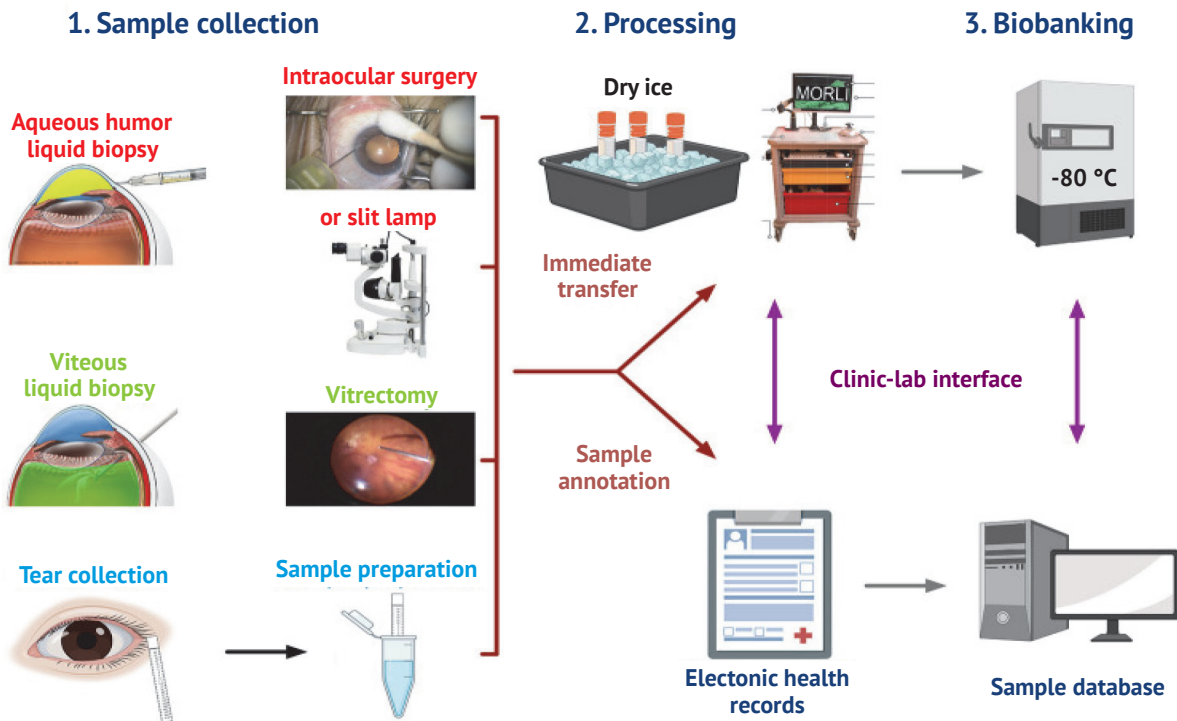
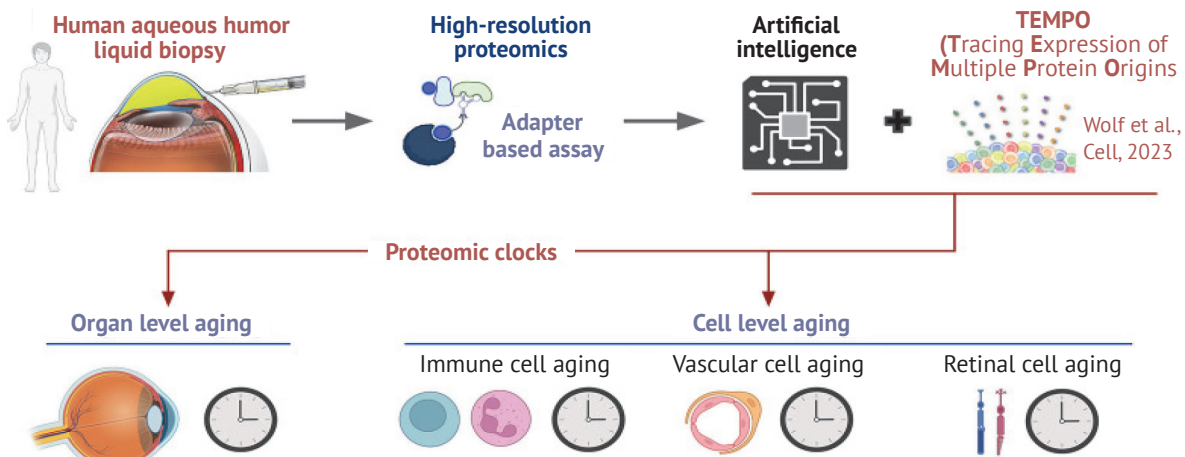


Рисунок по лицензии CC-BY-NC-ND 4.0.

Источник: Wolf J., Franco J. A., Yip R., et al. Liquid Biopsy Proteomics in Ophthalmology. J Proteome Res. 2024 ; 23 (2) : 511–522. DOI:10.1021/acs.jproteome.3c00756

Рис. 7. Протеомные часы искусственного интеллекта оценивают возраст человеческого глаза  
Fig. 7. Artificial intelligence proteomic clocks assess age of the human eye



Протеомные часы искусственного интеллекта, основанные на протеоме водянистой влаги, могут предсказать возраст глаз здорового человека

An artificial intelligence proteomic clock based on the aqueous humor proteome can predict a healthy person's eye age

Рисунок по лицензии CC-BY-NC-ND 4.0

Источник: Wolf J., Franco J. A., Yip R., et al. Liquid Biopsy Proteomics in Ophthalmology. J Proteome Res. 2024 ; 23 (2) : 511–522. DOI:10.1021/acs.jproteome.3c00756

хроматография – масс-спектрометрия (ЖХ-МС) выявила от 600 до 900 различных белков в ВВ, [27] включая 30 белков, которые значительно изменились после интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов. Еще одним важным преимуществом анализа ВВ является то, что его можно провести пациентам на ранних стадиях заболевания, например во время операции по удалению катаракты, когда витректомию не показана.

### ПРОТЕОМИКА ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

У пациентов с ВМД в различных исследованиях использовалась протеомика ВВ для изучения молекулярных механизмов заболевания. В одном из исследований было показано, что в 122 глазах с неоваскулярной ВМД анализ протеома ВВ может предсказать терапевтический ответ на анти-VEGF терапию, тогда как при оценке уровня VEGF такая информация не была получена [33]. Одним из прогностических белков был АроВ100, высокий уровень которого был обнаружен во время исследования у пациентов с лучшим терапевтическим ответом. Модель с повышенной экспрессией АроВ100 продемонстрировала меньшую активность МНВ, что подтверждает защитную роль АроВ100 при неоваскулярной ВМД.

### ПРОТЕОМИКА ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПРИ ГЛАУКОМЕ

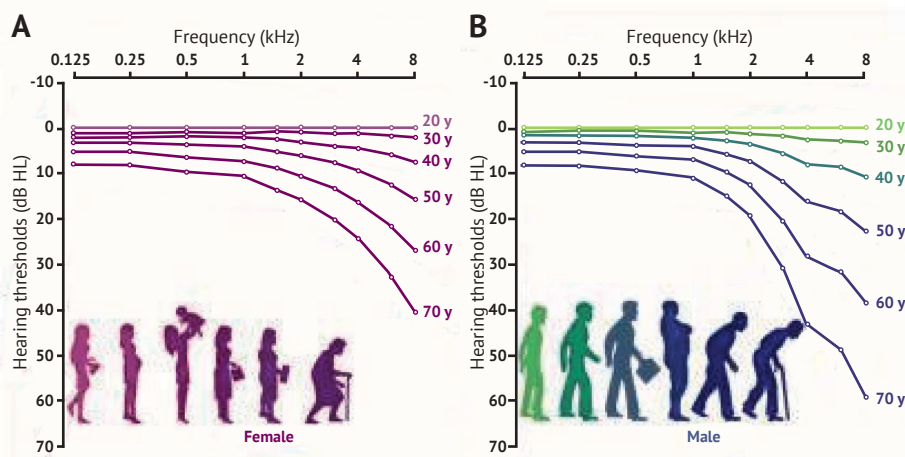
В исследовании у пациентов с глаукомой был проанализирован протеом парных образцов сетчатки и стекловидного тела и обнаружено, что около 80 % из более чем 4 000 белков сетчатки также были найдены в стекловидном теле [34]. Кроме того, около 1/3 более чем из 350 белков, которые были изменены в глазах пациентов с глаукомой по сравнению со здоровыми образцами, также по-разному экспрессировались в стекловидном теле тех же пациентов, что подчеркивает ценность жидкостной биопсии для выявления механизмов заболевания в соседних нерегенеративных тканях. В настоящее время преобладающий подход к лечению глаукомы направлен на снижение ВГД, но модулирование воспаления также играет ключевую роль в предотвращении вторичной глаукомы и смягчения связанных с ней повреждений. Протеом стекловидного тела представляет собой инструмент для мониторинга воспаления во время проводимой терапии.

### СТАРЕНИЕ ОРГАНА СЛУХА

Пресбиакузис — двусторонняя возрастная потеря слуха, которая начинает постепенно развиваться в возрасте 60 лет и медленно

Рис. 8. Возрастная потеря слуха в соответствии со стандартом Международной организации по стандартизации (ISO) 7029

Fig. 8. Age-related hearing loss, according to the International Organization for Standardization (ISO) 7029 standard



Представлены аудиограммы женщин (А) и мужчин (В). По оси Х отобразается частота чистого тона (Гц), по оси Y — пороги слышимости (dB HL). Каждый отдельный график представляет медианную аудиограмму в определенном возрасте (от 20 до 70 лет с шагом 10 лет).

Shown are audiograms for females (A) and males (B). The x-axis displays the pure tone frequency (Hz) and the y-axis the hearing thresholds (dB HL). Each individual graph is representative of the median audiogram at a particular age (ranging from 20 to 70 years old, with increments of 10 years)

Рисунок по лицензии: CC BY 4.0.

Источник: Wang J., Puel J. L. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. J Clin Med. 2020 ; 9 (1) : 218. DOI:10.3390/jcm9010218

прогрессирует. Диагноз подтверждается аудиометрией. Отличительной чертой пресбиакузиса является нарушение способности различать высокочастотные компоненты речи (глухие согласные: [к], [п], [с], [т], [ф], [х], [ц], [ч], [ш], [щ]). Пресбиакузис поражает более половины пожилых людей в возрасте 75 лет и почти всех людей старше 90 лет [35]. Однако сам процесс старения затрагивает женщин и мужчин по-разному (рис. 8).

### Патофизиология

Пресбиакузис — это прогрессирующая и необратимая симметричная двусторонняя нейросенсорная потеря слуха, возникающая в результате дегенерации улитки, когда вызванные звуком вибрации преобразуются сенсорными волосковыми клетками в электрические

сигналы в ее нейронах, которые передают информацию в мозг.

Анатомия уха показана на рис. 9.

### Окислительный стресс

Теория старения, связанная с окислительным стрессом, основана на гипотезе о том, что возрастные функциональные потери происходят из-за накопления активных форм кислорода (АФК) и азота (РНС), вызванного повреждением ДНК, липидов и белков. АФК и РНС генерируются в результате нескольких биохимических и физиологических процессов клеточного метаболизма, в основном митохондриями, эндоплазматической сетью и пероксисомами как при физиологических, так и при патологических состояниях. Клетки способны противодействовать чрезмерному

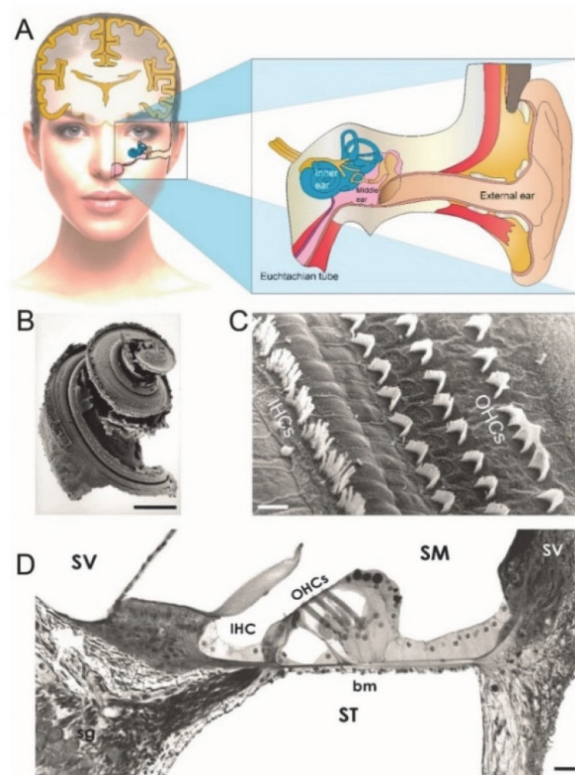
**Рис. 9. Анатомия уха. Анатомия внутреннего уха**  
**Fig. 9. Ear anatomy. Inner-ear anatomy**

(А) Схематическое изображение анатомии уха. Ухо разделено на три части (вставка): наружное и среднее ухо передают звуковые волны во внутреннее ухо, где они преобразуются в нейронную активность. Наружное ухо отделено от среднего уха барабанной перепонкой. В среднем ухе барабанная перепонка механически связана цепочкой из трех крошечных косточек (слуховых косточек) с мембраной овального окна, которая закрывает внутреннее ухо. Внутреннее ухо, погруженное в височную кость, включает в себя орган равновесия (преддверие) и орган слуха (улитку). (В) Сканирующая электронная микрофотография кортиева органа. Улитка представляет собой извитой орган, образующий спираль. Сканирующие электронные микрофотографии показывают узкую линейную форму стереоцилий ВВК и V-образную форму стереоцилий НВК. (С) Поперечный разрез базального оборота улитки под световым микроскопом. Улитка состоит из трех каналов, расположенных вокруг костной оси — модиолуса. Эти каналы — барабанная лестница (БЛ, ST), вестибулярная лестница (ВЛ, SV) и средняя лестница (СЛ, SM). БЛ и ВЛ заполнены перилимфой. СЛ заполнена эндолимфой. Кортиев орган расположен на базилярной мембране (БМ, bm). (В) = 2 мм, (С) = 10 мкм, (D) = 50 мкм. IHCs — ВВК, внутренние волосковые клетки; OHCs — НВК, наружные волосковые клетки ((B–D) микрофотографии предоставлены Марком Ленуаром, Inserm U1051, Франция)

(А) Schematic representation of ear anatomy. The ear is divided into three parts (insert): the external and middle ear transfer the sound waves to the inner ear where they are transduced into neural activity. The external ear is closed off from the middle ear by the eardrum. In the middle ear, the eardrum is mechanically linked, by a chain of three tiny bones (the ossicles), to the oval-window membrane, which closes the inner ear. Embedded in the temporal bone, the inner ear comprises the balance organ, or vestibule, and the hearing organ, or cochlea. (B) Scanning electron micrograph of the organ of Corti. The cochlea is a coiled organ that forms a spiral. Scanning electron micrographs show a narrow, linear shape of IHC stereocilia bundles and a V-shape of OHC stereocilia (C). Transverse section of the basal cochlear turn under light microscopy. The cochlea is made up of three canals wrapped around a bony axis, the modiolum. These canals are the scala tympani (ST), the scala vestibuli (SV), and the scala media (SM). The ST and SV are filled with perilymph. The SM is filled with endolymph. The organ of Corti is situated on the basilar membrane (bm). (B)=2 mm, (C)=10 μm, (D)=50 μm. IHCs: inner hair cells; OHCs: outer hair cells ((B–D) micrographs courtesy of Marc Lenoir, Inserm U1051, France).

Рисунок по лицензии CC BY 4.0

Источник: Wang J., Puel J. L. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. J Clin Med. 2020 ; 9 (1) : 218. DOI: 10.3390/jcm9010218



синтезу АФК/РНС посредством активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SODs), супероксиддисмутаза меди/цинка (Cu/Zn SOD), каталаза, глутатионпероксидаза (GPX) и глутатионредуктаза (GSR), а также различных низкомолекулярных антиоксидантов, таких как глутатион (GSH) и тиоредоксин [36]. Низкие уровни в сыворотке мелатонина — поглотителя АФК в значительной степени связаны с возникновением высокочастотной потери слуха у пожилых людей [37]. Данные, полученные в результате экспериментов с мышами, также указывают на то, что перекисное окисление липидов, окислительное повреждение ДНК и белков, конъюгированных с глутатионом, снижение экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, а также MnSOD и цитозольная SOD, связаны со старением улитки [38]. Окислительный стресс может вызвать необратимые повреждения ДНК [39], включая аддукты, одноцепочечные (SSB) и двухцепочечные разрывы (DSB) путем вырезания оснований.

### Провоспалительные цитокины

В настоящее время признано, что хроническое воспаление низкой степени коррелирует с основными дегенеративными заболеваниями пожилых людей [40]. В недавнем исследовании была отмечена связь между системным воспалением и пресбиакузисом. Полиморфизмы генов, кодирующих медиаторы воспаления (TNF- $\alpha$  rs1800630 и TNFRSF1B rs1061624), способствуют увеличению риска нарушений слуха [41]. Апоптоз и мутации митохондриального генома вовлечены в ARHL и потерю сенсорных волосковых клеток. Удаление митохондриального проапоптотического гена *Bak* предотвращало возрастную потерю нейронов спиральных ганглиев и волосковых клеток, а также ARHL у мышей с 57BL/6J [42].

### МЕХАНИЗМЫ БОРЬБЫ СО СТАРЕНИЕМ ОРГАНА СЛУХА

#### Эстрогены

Менопауза связана с митохондриальной дисфункцией, нейровоспалением, когнитивными нарушениями и повышенным риском возрастных нарушений [43]. Хотя, по данным исследований, потеря слуха более выражена у пожилых мужчин [44], у женщин с синдромом Тернера (45, X), которые имеют дефицит эстрогена, пресбиакузис развивается в более раннем возрасте [45]. Известно, что в период менопаузы женщины, получающие заместительную гормональную терапию, имеют немного лучший слух [46].

### Нейротрофины

Недавние исследования височных костей пациентов в возрасте 54–89 лет без отологического анамнеза показали, что дегенерация периферических аксонов кохлеарного нерва, несмотря на нормальную популяцию волосковых клеток, может быть одной из причин развития пресбиакузиса у человека [47].

Первичная дегенерация кохлеарного нерва не влияет на аудиометрические пороги, однако может быть одним из симптомов длительного повреждения улитки шумом. Синапс между внутренними волосковыми клетками (ВВК) и нейронами спиральных ганглиев I типа (SGN) был идентифицирован как структура, чувствительная к вызванным шумом повреждениям в улитке млекопитающих [48]. Применение экзогенного NT-3 или сверхэкспрессия этого гена на модели трансгенных животных показали ценность защиты этого синапса от повреждений, вызванных шумом. Если будет найден подходящий метод ранней диагностики нервного пресбиакузиса, регенерация терминальных нервных волокон может стать одним из терапевтических вариантов для предотвращения его развития.

### СТАРЕНИЕ ОРГАНА ОБОНЯНИЯ (ПРЕСБИНАЗАЛИС)

Пресбиназалис — это старение носа, околоносовых пазух и обонятельной системы. С анатомической точки зрения к уменьшению потока воздуха через нос могут привести такие факторы, как птоз кончика носа из-за ослабления соединительных тканей, потеря мышечной массы лицевых мышц, фрагментация перегородочного хряща, втяжение колумеллы [49]. Исследования результатов акустической ринометрии и компьютерной томографии (КТ) показали, что объем носа с возрастом увеличивается, однако также увеличивается интраназальная резистентность, ввиду того что происходит потеря эластичности тканей носа [50]. Это может способствовать ощущению заложенности носа у пожилых людей. На микроскопическом уровне частота сокращений ресничек снижается, из-за чего нарушается мукоцилиарный клиренс. Процент воды в массе тела с возрастом уменьшается, что приводит к образованию более густой слизи. Носовой кровоток снижается, в результате чего ухудшается способность ноздрей увлажнять и согревать воздух, что способствует сухости носа. Кроме того, симпатический тонус снижается по сравнению с парасимпатической активностью, что дополнительно способствует обострению экскреторной активности слизистой оболочки.

У пожилых людей часто ухудшается обоняние: до половины пациентов в возрасте 65–80 лет страдают его дефицитом. В возрасте 80 лет и старше более 75 % пациентов испытывают обонятельную дисфункцию [51]. Этиология пресбинозалы многофакторна и может скрывать основной диагноз. Нейроэпителий обонятельной борозды истончается, при этом снижается плотность рецепторов. У курильщиков эти процессы более заметны. Такое изменение обоняния приводит к нарушению чувства вкуса и влияет на качество жизни пожилых людей. Поскольку потеря обоняния является ключевым симптомом хронического риносинусита с назальными полипами или одним из признаков нейродегенеративного расстройства, обонятельные изменения, которые часто являются естественным процессом старения, могут затруднить постановку диагноза.

Пациенты иногда упускают из виду важность работающего обоняния. Исследование Daniel V. Santos и соавторов показало, что у 37 % пациентов с обонятельной дисфункцией в результате потери чувствительности возникли опасные события, в том числе связанные с приготовлением пищи (45 %), с употреблением в пищу испорченных продуктов (25 %), неспособностью обнаружить утечку газа (23 %) и почувствовать запах огня (7 %) [52]. Иммуностарение — ослабление иммунной системы в пожилом возрасте — приводит к повышенной восприимчивости к патогенам. Уровни сывороточного IgE падают, а эозинофилы слабее реагируют на цитокины, развивается хроническое воспаление с более высокими уровнями медиаторов воспаления [53].

С возрастом у человека ожидаются некоторые изменения в придаточных пазухах носа. Они могут быть анатомическими, микроскопическими, функциональными или иммунологическими (табл. 1).

**Таблица 1. Общие признаки старения органов обоняния**

**Table 1. General signs of aging of the olfactory organs**

Носовой объем	Увеличивается
Носовое дыхание	Снижается
Обонятельная функция	Снижается
Иммуностарение	Снижается функция врожденного и адаптивного иммунитета
Производство слизи	Слизь сгущается, а частота сокращений ресничек снижается, что приводит к усилению ринореи

Таблица составлена автором по собственным данным / The table is prepared by the author using their own data

## ОБОНЯНИЕ

Обонятельная система состоит из периферических нейронов, которые соединяются центрально; она обладает способностью к регенерации. Повреждения происходят постоянно на протяжении всей жизни, но пролиферация стволовых клеток позволяет регулярно восстанавливать обонятельную функцию [49]. Несмотря на этот регенеративный потенциал, потеря обоняния с возрастом все же происходит и классифицируется на основании трех патофизиологических механизмов: кондуктивного, нейросенсорного или смешанного. Снижение проводимости происходит, когда запахи блокируются в обонятельном эпителии из-за полипов носа или отека слизистой оболочки. Нейросенсорная потеря возникает при повреждении или дисфункции обонятельного нейроэпителия, центральная — в результате повреждения или нарушения обонятельных путей в центральной нервной системе, смешанная — при сочетанной этиологии [54].

**Хронический риносинусит** определяется как наличие в течение 12 недель как минимум двух из следующих симптомов: заложенность или обструкция носа, ринорея, выделения из задней части носа, боль или давление в лице, изменение обоняния, а также эндоскопические признаки заболевания или результаты КТ, соответствующие воспалительному процессу [55].

**Хронический риносинусит с полипами** характеризуется такими же симптомами, как и хронический риносинусит без полипов; для пациентов с подозрением на полипы важную роль в диагностике и лечении играет визуализация. При патологии придаточных пазух носа предпочтительным методом диагностики является КТ без контрастирования. Визуализация играет ключевую роль в выявлении характеристик (таких как образование мукоцеле, внутриглазничное и внутричерепное распространение заболевания), которые могут сделать раннее хирургическое вмешательство более благоприятным. В большинстве случаев полипы располагаются двусторонне. Помимо пресбинозального синдрома существуют и другие клинические проявления, которые могут усложнить диагностику. Важно отметить, что следует учитывать полипрагмазию, поскольку многие распространенные фармацевтические препараты включают ринит в возможные побочные эффекты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение сенсорных систем, особенно органов зрения, — многофакторный процесс, включающий клеточные и системные изменения. Возрастные преобразования хрусталика, сетчатки, зрительного нерва и слезной пленки

лежат в основе распространенных заболеваний: катаракты, ВМД, глаукомы, диабетической ретинопатии и синдрома сухого глаза. Главные механизмы — окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция и снижение регенерации, что также влияет на слух и обоняние.

Современная терапия замедляет потерю зрения, но не всегда предотвращает тяжелые нарушения, особенно при неэкссудативной ВМД, глаукоме и диабетических поражениях сетчатки. Новые направления — протеомика жидкостной биопсии, технология ТЕМРО и ИИ — позволяют изучать молекулярные механизмы старения *in vivo*, выявлять биомаркеры и прогнозировать прогрессирование возрастных заболеваний.

Понимание этих процессов и использование комплексных клиничко-молекулярных подходов создают основу для персонализированной офтальмологии и более эффективных антивозрастных стратегий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Funding Sources:** This study had no external funding sources.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The author declare no conflicts of interest.

## ORCID АВТОРА:

Готина А. Д. / Gotina A. D. — 0000-0001-5748-1536

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Flaxman S. R., Bourne R. R. A., Resnikoff S., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 ; 5 (12) : e1221–e1234. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 ; 9 (2) : e144–e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 ; 9 (4) : e 408.
3. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016 ; 2016 : 3164734. DOI: 10.1155/2016/3164734.

4. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006 ; 25 (5) : 490–513. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
5. Ren J., Zhang S., Pan Y., et al. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 ; 13 : 953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
6. Horowitz A. The prevalence and consequences of vision impairment in later life. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2004 ; 20 (3) : 185–195. DOI: 10.1097/00013614-200407000-00006.
7. Kempen G. I., Balleman J., Rancho A. V., et al. The impact of low vision on activities of daily living, symptoms of depression, feelings of anxiety and social support in community-living older adults seeking vision rehabilitation services. *Qual Life Res*. 2012 ; 21 (8) : 1405–1411. DOI: 10.1007/s11136-011-0061-y. Erratum in: *Qual Life Res*. 2012 ; 21 (8) : 1413.
8. Michael R., Bron A. J. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 ; 366 (1568) : 1278–1292. DOI: 10.1098/rstb.2010.0300.
9. Crabb J. W., Miyagi M., Gu X., et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 ; 99 (23) : 14682–12687. DOI: 10.1073/pnas.222551899.
10. Cruz-Guilloty F., Saeed A. M., Duffort S., et al. T cells and macrophages responding to oxidative damage cooperate in pathogenesis of a mouse model of age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2014 ; 9 (2) : e88201. DOI: 10.1371/journal.pone.0088201.
11. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 ; 309 (19) : 2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997. Erratum in: *JAMA*. 2013 ; 310 (2) : 208.
12. Chakravarthy U., Harding S. P., Rogers C. A., et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 ; 382 (9900) : 1258–1267. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
13. Yuki K., Ozawa Y., Yoshida T., et al. Retinal ganglion cell loss in superoxide dismutase 1 deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 ; 52 (7) : 4143–4150. DOI: 10.1167/iovs.10-6294.
14. Osborne N. N. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol*. 2009 ; 87 (4) : 450–454. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01459.x.
15. Vujosevic S., Aldington S. J., Silva P., et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 ; 8 (4) : 337–347. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.
16. Jha A., Verma A., Alagorie A. R. Association of severity of diabetic retinopathy with corneal endothelial and thickness changes in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2022 ; 36 (6) : 1202–1208. DOI: 10.1038/s41433-021-01606-x.
17. Li Q., Wang M., Li X., Shao Y. Aging and diabetic retinopathy: Inherently intertwined pathophysiological processes. *Exp Gerontol*. 2023 ; 175 : 112138. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112138.
18. Nichols J. J. Citation analysis of the dry eye literature. *Ocul Surf*. 2013 ; 11 (1) : 35–46. DOI: 10.1016/j.jtos.2012.08.004.
19. Kawashima M., Tsubota K. Effect of calorie restriction on change in lacrimal gland with age. *Cornea*. 2011 ; 30 Suppl 1 : S29–S33. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318228167f.
20. Ibrahim O. M., Dogru M., Matsumoto Y., et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *PLoS One*. 2014 ; 9 (7) : e99328 . DOI: 10.1371/journal.pone.0099328.

21. Kojima T., Wakamatsu T. H., Dogru M., et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol.* 2012 ; 180 (5) : 1879–1896. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.019.
22. Kawashima M., Uchino M., Yokoi N., et al. Decreased tear volume in patients with metabolic syndrome: the Osaka study. *Br J Ophthalmol.* 2014 ; 98 (3) : 418–420. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303953.
23. Osborne N. N., Núñez-Álvarez C., Del Olmo-Aguado S. The effect of visual blue light on mitochondrial function associated with retinal ganglions cells. *Exp Eye Res.* 2014 ; 128 : 8–14. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.012.
24. Orozco-Solis R., Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience.* 2014 ; 264 : 76–87. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.043.
25. Yoshino J., Klein S. A novel link between circadian clocks and adipose tissue energy metabolism. *Diabetes.* 2013 ; 62 (7) : 2175–2177. DOI: 10.2337/db13-0457.
26. Narimatsu T., Negishi K., Miyake S., et al. Blue light-induced inflammatory marker expression in the retinal pigment epithelium-choroid of mice and the protective effect of a yellow intraocular lens material in vivo. *Exp Eye Res.* 2015 ; 132 : 48–51. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.003.
27. Wolf J., Franco J. A., Yip R., et al. Liquid Biopsy Proteomics in Ophthalmology. *J Proteome Res.* 2024 ; 23 (2) : 511–522. DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00756.
28. Cao X., Sanchez J. C., Dinabandhu A., et al. Aqueous proteins help predict the response of patients with neovascular age-related macular degeneration to anti-VEGF therapy. *J Clin Invest.* 2022 ; 132 (2) : e144469. DOI: 10.1172/JCI144469.
29. Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther.* 2016 ; 10 : 1857–1867. DOI: 10.2147/DDDT.S97653.
30. Velez G., Bassuk A. G., Colgan D., et al. Therapeutic drug repositioning using personalized proteomics of liquid biopsies. *JCI Insight.* 2017 ; 2 (24) : e97818. DOI: 10.1172/jci.insight.97818.
31. Midena E., Frizziero L., Midena G., Pilotto E. Intraocular fluid biomarkers (liquid biopsy) in human diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 ; 259 (12) : 3549–3560. DOI: 10.1007/s00417-021-05285-y.
32. Kersten E., Paun C. C., Schellevis R. L., et al. Systemic and ocular fluid compounds as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2018 ; 63 (1) : 9–39. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.05.003.
33. Mirzaei M., Gupta V. B., Chick J. M., et al. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Sci Rep.* 2017 ; 7 (1) : 12685. DOI: 10.1038/s41598-017-12858-7.
34. Wattamwar K., Qian Z. J., Otter J., et al. Increases in the Rate of Age-Related Hearing Loss in the Older Old. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 ; 143 (1) : 41–45. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.2661.
35. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007 ; 87 (1) : 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006.
36. Lasisi A. O., Fehintola F. A. Correlation between plasma levels of radical scavengers and hearing threshold among elderly subjects with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2011 ; 131 (11) : 1160–1164. DOI: 10.3109/00016489.2010.549840.
37. Menardo J., Tang Y., Ladrech S., et al. Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 mouse Cochlea. *Antioxid Redox Signal.* 2012 ; 16 : 263–274. DOI: 10.1089/ars.2011.4037.
38. Mantha A. K., Sarkar B., Tell G. A short review on the implications of base excision repair pathway for neurons: relevance to neurodegenerative diseases. *Mitochondrion.* 2014 ; 16 : 38–49. DOI: 10.1016/j.mito.2013.10.007.
39. Howcroft T. K., Campisi J., Louis G. B., et al. The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY).* 2013 ; 5 (1) : 84–93. DOI: 10.18632/aging.100531.
40. Uchida Y., Sugiura S., Sone M., et al. Progress and prospects in human genetic research into age-related hearing impairment. *Biomed Res Int.* 2014 ; 2014 : 390601. DOI: 10.1155/2014/390601.
41. Fujimoto C., Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxid Med Cell Longev.* 2014 ; 2014 : 582849. DOI: 10.1155/2014/582849.
42. Zárate S., Stevnsner T., Gredilla R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. *Front Aging Neurosci.* 2017 ; 9 : 430. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00430.
43. Jönsson R., Rosenhall U., Gause-Nilsson I., Steen B. Auditory function in 70- and 75-year-olds of four age cohorts. A cross-sectional and time-lag study of presbycusis. *Scand Audiol.* 1998 ; 27 (2) : 81–93. DOI: 10.1080/010503998420324.
44. Stenberg A. E., Nylén O., Windh M., Hultcrantz M. Otolological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res.* 1998 ; 124 (1–2) : 85–90. DOI: 10.1016/s0378-5955(98)00113-0.
45. Hultcrantz M., Simonoska R., Stenberg A. E. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Otolaryngol.* 2006 ; 126 (1) : 10–14. DOI: 10.1080/00016480510038617.
46. Viana L. M., O'Malley J. T., Burgess B. J., et al. Cochlear neuropathy in human presbycusis: Confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue. *Hear Res.* 2015 ; 327 : 78–88. DOI: 10.1016/j.heares.2015.04.014.
47. Chen H., Xing Y., Xia L., et al. AAV-mediated NT-3 overexpression protects cochleae against noise-induced synaptopathy. *Gene Ther.* 2018 ; 25 (4) : 251–259. DOI: 10.1038/s41434-018-0012-0.
48. DelGaudio J. M., Panella N. J. Presbynasalis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 ; 6 (10) : 1083–1087. DOI: 10.1002/alr.21787.
49. Valdés C. J., Tewfik M. A. Rhinosinusitis and Allergies in Elderly Patients. *Clin Geriatr Med.* 2018 ; 34 (2) : 217–231. DOI: 10.1016/j.cger.2018.01.009.
50. Loftus P. A., Wise S. K., Nieto D., et al. Intranasal volume increases with age: Computed tomography volumetric analysis in adults. *Laryngoscope.* 2016 ; 126 (10) : 2212–2215. DOI: 10.1002/lary.26064.
51. Doty R. L., Shaman P., Applebaum S. L., et al. Smell identification ability: changes with age. *Science.* 1984 ; 226 (4681) : 1441–1443. DOI: 10.1126/science.6505700.
52. Santos D. V., Reiter E. R., DiNardo L. J., Costanzo R. M. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 ; 130 (3) : 317–319. DOI: 10.1001/archotol.130.3.317.
53. Goncalves S., Goldstein B. J. Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2016 ; 4 (2) : 115–121. DOI: 10.1007/s40136-016-0113-5.
54. Liu G., Zong G., Doty R. L., Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016 ; 6 (11) : e013246. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013246.
55. LaForce C., Journeay G. E., Miller S. D., et al. Ocular safety of fluticasone furoate nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a 2-year study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 ; 111 (1) : 45–50. DOI: 10.1016/j.anai.2013.04.013.