

От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер

Л.К. Мошетьова¹, О.И. Абрамова¹, К.И. Туркина¹, О.П. Дмитренко², Н.С. Карпова²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИОПП», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С момента своего открытия теломеры и теломераза стали предметом множества исследований, сначала как механизм клеточного старения, а затем как индикатор здоровья и заболеваний у людей. Защищая концы хромосом, теломеры играют жизненно важную роль в сохранении информации в нашем геноме.

В обзоре приведены результаты ранних исследований, которые в последующем стали основанием для дальнейшего, более глубокого изучения и экспериментов, также представлены исследования, демонстрирующие взаимосвязь укорочения длины теломер с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Кроме того, рассмотрены механизмы клеточного старения, вызванные истощением теломер. Понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс старения, может выявить новые стратегии лечения и профилактики такого возраст-ассоциированного заболевания, как ВМД. Данная патология является основной причиной потери зрения у пожилых людей после глаукомы и катаракты. ВМД диагностируется на основании характерных патологических изменений сетчатки у лиц старше 50 лет. Распространенность «сухой» и «влажной» форм ВМД варьируется в разных этнических и расовых группах по всему миру. Среди лиц одной возрастной категории можно наблюдать разные формы, распространенность и стадии ВМД. Такое наблюдение подтверждает необходимость поиска биомаркера, способного осуществлять мониторинг за процессом старения, лежащим в основе данной патологии, а также возможных причин различий в течении и исходе заболевания. В обзоре используются литературные источники, отражающие развитие представлений о проблеме.

Ключевые слова: старение, клеточное старение, теломеры, укорочение теломер, возрастная макулярная дегенерация, возраст-ассоциированные заболевания, сиртуины.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И. и др. От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres

L.K. Moshetova¹, O.I. Abramova¹, K.I. Turkina¹, O.P. Dmitrenko², N.S. Karpova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Since the discovery, telomeres and telomerase have been extensively studied, at first, as a mechanism of cellular senescence, and then, as human health and disease indicators. Telomeres that protect chromosomal ends play a vital role in genomic stability by preserving information. This article reviews the results of early studies that later became the basis for further in-depth experiments. Studies that demonstrate the association between telomere shortening and the development of neurodegenerative disorders, e.g., age-related macular degeneration (AMD), are addressed as well. In addition, authors discuss the mechanisms of cellular senescence as a result of telomere attrition. The understanding of molecular mechanisms involved in aging may provide innovative therapeutic and preventive strategies for AMD. This disease is the third leading cause of blindness in elderly patients after glaucoma and cataract. AMD is diagnosed by typical retinal lesions in persons over 50 years. The prevalence of dry and wet AMD varies among ethnic and racial groups worldwide. Various types, stages, and prevalence of the disease may be seen in the same age group. These findings demonstrate the need for a biomarker to monitor the process of aging underlying AMD as well as potential explanations for the differences in its course and outcomes.

Keywords: aging, cellular senescence, telomeres, telomere shortening, age-related macular degeneration, aging-associated diseases, sirtuins.

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I. et al. From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

ВВЕДЕНИЕ

В 1961 г. L. Hayflick и P.S. Moorhead впервые представили клеточное старение как прогрессирующую потерю клеткой своего пролиферативного потенциала [1]. Одна

из существующих парадигм объясняет старение как физиологическое явление, поддерживаемое эволюцией, в терминах сверхиндивидуального естественного отбора [2]. Различные типы клеток живого организма подвержены

запрограммированной гибели, которая уравнивается эквивалентной пролиферацией стволовых клеток. Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы может иметь более 1000 синаптических связей с другими нейронами. Гипотетический оборот нейронов должен восстанавливать для каждого из них все существовавшие ранее связи, чтобы избежать потери его функций. Это частично объясняет, почему, за единичными исключениями (Zhao C. et al., 2008), у нейронов отсутствует непрерывное обновление, в отличие от других типов клеток [3]. Функционирование фоторецепторов сетчатки, клеток центральной нервной системы и необходимость поддержания их полной функциональной активности на протяжении всей жизни организма хорошо сбалансированы.

Одной из основных причин клеточного старения является укорочение теломер. На сегодняшний день существует более 6000 публикаций на тему ассоциации длины теломер со старением, о компромиссе между клеточным старением и регенерацией [4, 5]. Укорочение теломер и связанное с этим истощение пролиферативного потенциала клеток может быть достаточным для возникновения заболеваний, ассоциированных со старением. Исследования показали, что теломеры и теломер-ассоциированные белки играют важную роль в процессе старения и что ускоренная эрозия теломер связана с метаболическими и воспалительными заболеваниями, ассоциированными со старением.

В литературе широко представлены работы, демонстрирующие связь между укорочением теломер и нейродегенеративными нарушениями, которые характеризуются ранней гибелью клеток, в частности, это было продемонстрировано при деменции, болезни Гентингтона и атаксии телеангиэктазии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В большинстве случаев у лиц с этими заболеваниями наблюдалась прямая связь между укорочением теломер и постоянным высоким уровнем окислительного стресса [6].

ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА

Термин «теломер» был предложен американским генетиком Н.Дж. Muller в 1932 г. Теломеры — это специализированные ДНК-белковые комплексы, обнаруживаемые на концах всех линейных хромосом. Теломеры состоят из повторяющихся двуцепочечных участков ДНК (5'-TTAGGGn-3') и одноцепочечного 3'-выступающего участка — G-цепи, которая, переплетаясь с двуцепочечным участком, образует t-петлю [7]. Длина теломерных областей варьирует у различных видов организмов. У новорожденных детей теломеры в клетках периферической крови имеют средний размер 8–14 тыс. пар оснований (kb), а у человека в возрасте 90 лет — 3–7 kb. Большинство штаммов мышей, используемых в лабораторных исследованиях, имеют среднюю длину теломер 50–100 kb, что затрудняет разработку мышиных моделей для изучения теломер в норме и при патологии [4].

Теломеры укорачиваются постепенно, при каждом делении в течение всей жизни клетки [5]. Прогрессирующее укорочение теломер в конечном итоге приводит к критически коротким теломерам, которые могут нарушать регенеративную способность тканей. López-Otín et al. (2013) назвали это одним из молекулярных признаков старения [8]. Кроме того, теломеры подвергаются воздействию нуклеаз

и других деструктивных факторов (активные формы кислорода, свободные радикалы). Помимо опосредованного теломерами репликативного старения длина теломер может влиять на заболевания человека, регулируя экспрессию генов [9].

В настоящее время известны два механизма, с помощью которых контролируется длина теломер. Это использование нормальными диплоидными клетками и частью опухолевых клеток специального ферментного комплекса теломеразы, а также механизм, основанный на гомологичной рекомбинации теломерной ДНК, получивший название «альтернативное удлинение теломер» [10].

С 1998 г. хорошо известно, что активация теломеразы удлиняет теломеры, восстанавливает способность к дупликации клеток и устраняет все проявления клеточного старения [11–13]. Теломераза представляет собой фермент рибонуклеопротеин, который состоит из белкового компонента TERT (telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза), образующего комплекс с РНК-компонентом. Она необходима для удлинения и поддержания теломер. Добавляя последовательности теломерных повторов к концам хромосомной ДНК, теломераза тем самым компенсирует потери, которые происходят с каждым циклом репликации ДНК [14]. У млекопитающих теломераза в основном экспрессируется и активна в клетках зародышевой линии, но не в соматических клетках. Экспрессия теломеразы в соматических клетках может привести к «клеточному бессмертию» и в конечном итоге к раку [15].

Распространенным заблуждением является утверждение, что нормальные стареющие клетки сразу подвергаются апоптозу. В настоящее время признано, что стареющие клетки могут выделять особые вещества, которые могут влиять на развитие возрастных заболеваний [16]. При этом сами клетки остаются жизнеспособными. Таким образом, считается, что с возрастом происходит постепенное накопление стареющих клеток, которые могут влиять на некоторые аспекты старения и развитие возраст-зависимых заболеваний [17].

Недавнее исследование показало, что дисфункция теломер влияет на метаболизм посредством регуляции сиртуинов. Семейство сиртуинов относится к классу никотинамид-адениндинуклеотид (НАД⁺)-зависимых ферментов, обладающих деацетилазной активностью. Сиртуины играют роль универсального метаболического сенсора, отражающего состояние энергетического обмена в клетке, вовлечены в каскад регуляторных сигналов через модификацию белков, участвующих в ремоделировании хроматина, подавлении транскрипции, сохранении целостности генома, делении клеток, энергетическом метаболизме и апоптозе. Сиртуины способны регулировать длину теломер [18]. SIRT1 необходим для поддержания длины теломер в процессе старения. Кроме того, избыточная экспрессия SIRT1 увеличивает длину теломер у мышей. Умеренный эффект SIRT1 в отношении теломер контрастирует с серьезным дефектом длины теломер у мышей с дефицитом SIRT6, у которых развивается выраженная дисфункция теломер, геномная нестабильность и синдром преждевременного старения. SIRT6 может защищать клетки от дисфункции теломер [19]. Низкие уровни экспрессии SIRT1 и SIRT6 могут дестабилизировать теломеры, ускоряя их укорочение, и активировать реакцию повреждения ДНК. Повышенная экспрессия SIRT1 влияет на путь теломеразы [20, 21]. В свою очередь, дисфункция теломер приводит к пода-

влению экспрессии всех членов семейства сиртуинов [22]. Было обнаружено, что повышение уровня НАД⁺ стабилизирует теломеры и замедляет реакцию повреждения ДНК, частично через реакции, регулируемые SIRT1-зависимым образом [21].

ТЕЛОМЕРЫ И ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ВМД)

Старение считается одним из факторов, наиболее предрасполагающих к развитию ВМД, поскольку распространенность этого заболевания возрастает у лиц старше 60 лет [23]. Несмотря на важность этой темы, в настоящее время опубликовано небольшое количество исследований, отражающих взаимосвязь ВМД и теломер.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) играет ключевую роль в обеспечении функционирования органа зрения и в развитии ВМД [24]. ПЭС должен реагировать на исключительно высокую окислительную нагрузку, связанную с процессами жизнедеятельности и функционированием сетчатки, и эта нагрузка еще больше увеличивается при старении. Поскольку в клетках ПЭС отсутствует фермент теломеразы, клетки подвергаются старению, вызванному репликативным и окислительным стрессом.

По данным исследования X. Weng et al., длина теломер связана с риском развития ВМД: были определены более короткие теломеры лейкоцитов периферической крови у китайцев, страдающих ВМД, в основном с географической атрофией, в сравнении с группой китайцев без ВМД [25]. Однако, по данным исследования I. Immonen et al. (2013), проведенного в другой популяции, различий в длине теломер лейкоцитов в периферической крови как у пациентов с ВМД в сравнении с группами здоровых людей, так и при сравнении групп пациентов с «сухой» или «влажной» ВМД не отмечалось [26].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Стратегии активации теломеразы для лечения ВМД следует рассматривать с осторожностью, учитывая их потенциальные нецелевые эффекты, которые могут привести к появлению опухолевых клеток [27]. Тем не менее данные последних исследований не только продемонстрировали отсутствие неблагоприятных эффектов и повышенной предрасположенности к развитию рака у мышей со сверхдлинными теломерами, но и зарегистрировали у них увеличенную регенеративную способность [28].

J. Ramunas et al. экспериментально доказали, что доставка модифицированной матричной РНК, кодирующей TERT, временно увеличивает активность теломеразы, длину теломер и пролиферативную способность клеток без иммортализации [29].

Низкомолекулярное соединение, выделенное из растения астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*), способно усиливать активность теломеразы [30]. Результаты исследования, включавшего в себя пациентов с ранней стадией ВМД, продемонстрировали улучшение зрительных функций, по данным проведенной микропериметрии, после перорального приема ТА-65 (8 мг очищенного экстракта корня *Astragalus membranaceus*) [31]. X.X. Dong et al. (2007) впервые зафиксировали, что экстракт гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) задержал начало старения за счет стимулирования теломеразы [32].

В качестве терапевтического агента для лечения ВМД рассматривался мелатонин, успешно стимулирующий активность теломеразы в клетках ПЭС и продемонстрировавший в ходе клинического испытания уменьшение патологических изменений макулярной зоны после его системного применения [33].

Была установлена ассоциация между длиной теломер и активностью теломеразы у пожилых людей и приверженностью средиземноморской диете [34, 35]. Сиртуины, опосредованно влияющие на теломеры, являются датчиками распознавания питательных веществ и реагируют на изменение количества и качества питания — например, низкокалорийная диета стимулирует синтез сиртуинов. Другое вещество — токотриенол (одна из форм витамина Е) способен восстанавливать длину коротких теломер в фибробластах человека. Есть данные о способности витамина С стимулировать теломеразу. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ вовлечены во многие механизмы, обеспечивающие стабильность теломер. Ресвератрол напрямую активирует ген *SIRT1*, что положительно сказывается на состоянии теломер [36]. При этом ресвератрол уже показал свою эффективность в лечении ВМД, защищая клетки ПЭС от повреждений, вызванных окислительным стрессом, предотвращая преждевременную гибель клеток сетчатки и восстанавливая некоторые зрительные функции [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длина теломер, активность теломеразы и экспрессия представителей семейства сиртуинов тесно связаны между собой. Опубликованные исследования отражают их прямую связь с предрасположенностью к болезням, ускоренным старением и сокращением продолжительности жизни. Это обуславливает выбор сиртуинов и теломеразы в качестве мишеней для разработки эффективных терапевтических агентов, способных влиять на теломеры и, соответственно, на возраст-ассоциированные заболевания.

Кроме того, современные модели прогнозирования развития ВМД не включают молекулярные факторы риска, в то время как эти факторы могут быть измерены количественно. Возможная корреляция длины теломер и активности теломеразы с формой и стадией ВМД может быть использована в качестве фактора, способного обеспечить более точное определение генетического риска для отдельных лиц. Это подтверждает необходимость дополнительных исследований и испытаний в данной области.

Литература/References

- Prieto L.I., Graves S.I., Baker D.J. Insights from In Vivo Studies of Cellular Senescence. *Cells*. 2020;9(4):954. DOI: 10.3390/cells9040954.
- Libertini G. Non-programmed versus programmed aging paradigm. *Curr Aging Sci*. 2015;8(1):56–68. DOI: 10.2174/1874609808666150422111623.
- Libertini G., Ferrara N. Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm. *Age (Dordr)*. 2016;38(2):35. DOI: 10.1007/s11357-016-9895-0.
- Perona R., Iarriccio L., Pintado-Berninches L. et al. Molecular diagnosis and precision therapeutic approaches for telomere biology disorders. *Telomeres: INTECH*. 2016;77–117. DOI: 10.5772/65353.
- Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 2013;35:112–131. DOI: 10.1093/epirev/mxs008.
- Bernadotte A., Mikhelson V.M., Spivak I.M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(1):3–11. DOI: 10.18632/aging.100871.
- Lu W., Zhang Y., Liu D. et al. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res*. 2013;319(2):133–141. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.09.005.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

9. Martínez P., Blasco M.A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017;216(4):875–887. DOI: 10.1083/jcb.201610111.
10. Zhdanova N.S., Rubtsov N.B. Telomere Recombination in Normal Mammalian Cells. *Genetika.* 2016;52(1):14–23. DOI: 10.7868/S0016675816010148.
11. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998;279(5349):349–352. DOI: 10.1126/science.279.5349.349.
12. Counter C.M., Meyerson M., Eaton E.N. et al. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene.* 1998;16(9):1217–1222. DOI: 10.1038/sj.onc.1201882.
13. Vaziri H., Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol.* 1998;8(5):279–282. DOI: 10.1016/S0960-9822(98)70109-5.
14. De Punder K., Heim C., Wadhwa P.D., Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;101:87–100. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019.
15. Dey A., Chakrabarti K. Current Perspectives of Telomerase Structure and Function in Eukaryotes with Emerging Views on Telomerase in Human Parasites. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):333. DOI: 10.3390/ijms19020333.
16. Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J. et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. DOI: 10.1172/JCI64098.
17. Shay J.W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(6):584–593. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
18. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):24–34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290.
19. Cardus A., Uryga A.K., Walters G., Erusalimsky J.D. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):571–579. DOI: 10.1093/cvr/cvs352.
20. Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology.* 2017;18(4):447–476. DOI: 10.1007/s10522-017-9685-9.
21. Hisayuki Amano H., Sahin E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. *Mol Cell Oncol.* 2019;6(5):e1632613. DOI: 10.1080/23723556.2019.1632613.
22. Amano H., Chaudhury A., Rodriguez-Aguayo C. et al. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-Dependent Disease. *Cell Metab.* 2019;29(6):1274–1290. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.001.
23. Lambert N.G., ElShelmani H., Singh M.K. et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64–102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
24. Curcio C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(4):160–181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882.
25. Weng X., Zhang H., Kan M. et al. Leukocyte telomere length is associated with advanced age-related macular degeneration in the Han Chinese population. *Exp Gerontol.* 2015;69:36–40. DOI: 10.1016/j.exger.2015.06.004.
26. Immonen I., Seitonen S., Saionmaa O., Fyhrquist F. Leukocyte telomere length in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):453–456. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02427.x.
27. Bär C., Blasco M.A. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res.* 2016;5:89. DOI: 10.12688/f1000research.7020.1.
28. Varela E., Muñoz-Lorente M.A., Tejera A.M. et al. Generation of mice with longer and better preserved telomeres in the absence of genetic manipulations. *Nat Commun.* 2016;7:11739. DOI: 10.1038/ncomms11739.
29. Ramunas J., Yakubov E., Brady J.J. et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. *FASEB J.* 2015;29(5):1930–1939. DOI: 10.1096/fj.14-259531.
30. Harley C.B., Liu W., Flom P.L., Raffaele J.M. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res.* 2013;16(5):386–395. DOI: 10.1089/rej.2013.1430.
31. Dow C.T., Harley C.B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration — a pilot study. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:243–249. DOI: 10.2147/OPTH.S100042.
32. Dong X.X., Hui Z.J., Xiang W.X. et al. Ginkgo biloba extract reduces endothelial progenitor-cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49(2):111–115. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802ef519.
33. Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity. *Med Hypotheses.* 2011;76(1):79–85. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.036.
34. Boccardi V., Esposito A., Rizzo M.R. et al. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One.* 2013;8(4): e62781. DOI: 10.1371/journal.pone.0062781.
35. Crous-Bou M., Fung T.T., Prescott J. et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349: g6674. DOI: 10.1136/bmj.g6674.
36. Жумагул М.Ж., Кыдырбаева А.К., Танеева Г.Т. и др. Влияние эпигенетических факторов на укорочение теломер. *Вестник КазНМУ.* 2018;1:457–459. [Zhmagul M.Z., Kydyrbaeva A.K., Taneyeva G.T. et al. Influence of epigenetic factors on the short-termination. *Vestnik KazNMU.* 2018;1:457–459 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/Fhbsrg.A3j8l.
37. Nashine S., Nesburn A.B., Kuppermann B.D., Kenney M.C. Role of Resveratrol in Transgenic Mitochondrial AMD RPE Cells. *Nutrients.* 2020;12(1):159. DOI: 10.3390/nu12010159.
38. Yang Y., Wu Z.Z., Cheng Y.L. et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):378–388. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16786.

Сведения об авторах:

¹Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Абрамова Ольга Игоревна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Туркина Ксения Ивановна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Дмитренко Ольга Павловна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Карпова Наталия Сергеевна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²НИИ общей патологии и патофизиологии. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Контактная информация: Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 11.06.2020.**

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Olga I. Abramova — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Kseniya I. Turkina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Olga P. Dmitrenko — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Nataliya S. Karpova — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²Institute of General Pathology and Pathophysiology. 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation.

Contact information: Olga I. Abramova, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 11.06.2020.**