

ДИССОЦИАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ

Агарков Н.М.^{1,2}, Лев И.В.³, Воронина Е.А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

³ Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

⁴ АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Россия

Резюме. Диабетическая ретинопатия представляет распространенное осложнение сахарного диабета и особенно в пожилом возрасте, что обусловлено увеличением данной группы в популяции многих стран. Однако участие иммунной системы у пациентов с диабетической ретинопатией и в процессе старения не получило должного отражения в научных публикациях. Цель исследования — изучение содержания системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным и физиологическим старением. В клинических условиях обследовано 240 пациентов в возрасте 60-74 лет с диабетической ретинопатией и 115 пациентов такого же возраста без диабетической ретинопатии. Диагностика диабетической ретинопатии осуществлялась в соответствии с Клиническими рекомендациями Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека». Биологический возраст обследованных определялся автоматически сфигмоманометром VaSera VS-1500. Содержание интерлейкинов в плазме крови определялось иммуноферментным анализом с применением набора «Протеиновый контур». Установлено, что хронологический (календарный) возраст пациентов с диабетической ретинопатией и без диабетической ретинопатии не имел статистически значимых различий и составлял соответственно $70,9 \pm 0,7$ года и $70,2 \pm 0,8$ года ($p > 0,05$). Однако биологический возраст в данных группах существенно ($p < 0,001$) различался, составив $75,7 \pm 1,1$ и $72,3 \pm 1,0$ года соответственно, что свидетельствует об ускоренном старении пациентов, страдающих диабетической ретинопатией. Изучение концентрации интерлейкинов крови у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением по сравнению с пациентами с диабетической ретинопатией с физиологическим старением выявило статистически значимые различия по большинству проанализированных интерлейкинов. Особенно выраженное увеличение в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением присуще IL-6, концентрация которого составила $25,7 \pm 1,8$ пг/мл против $4,2 \pm 0,5$ пг/мл у пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим старением ($p < 0,001$). Значительное повышение интерлейкинов на системном уровне среди пациентов с диабе-

Адрес для переписки:

Агарков Николай Михайлович
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный
университет»
305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.
Тел.: 8 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Address for correspondence:

Nikolai M. Agarkov
South-West State University
94 50 let Oktyabrya St
Kursk
300540 Russian Federation
Phone: +7 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Образец цитирования:

Н.М. Агарков, И.В. Лев, Е.А. Воронина «Диссоциация интерлейкинов крови у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 169-174. doi: 10.15789/1563-0625-DOB-2526

© Агарков Н.М. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.M. Agarkov, I.V. Lev, E.A. Voronina "Dissociation of blood interleukin spectrum in the patients with accelerated aging and diabetic retinopathy", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 169-174. doi: 10.15789/1563-0625-DOB-2526

© Agarkov N.M. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DOB-2526

тической ретинопатией с ускоренным старением установлено для IL-13 и IL-17. Содержание IL-13 у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением достижимо $2,2 \pm 0,3$ пг/мл против $0,7 \pm 0,2$ пг/мл у пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим старением ($p < 0,001$), IL-17 – $19,8 \pm 0,6$ пг/мл против $8,4 \pm 0,9$ пг/мл соответственно. Среди пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением повысилась достоверно также концентрация IL-1 β , IL-3. Вместе с тем в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением по сравнению с пациентами с диабетической ретинопатией с физиологическим старением произошло статистически значимое снижение противовоспалительных интерлейкинов и особенно IL-10 до $7,4 \pm 0,6$ пг/мл против $19,2 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Следовательно, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4 и IL-10 следует использовать в качестве иммунологических предикторов ускоренного старения у пациентов с диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: интерлейкины крови, ускоренное старение, диабетическая ретинопатия

DISSOCIATION OF BLOOD INTERLEUKIN SPECTRUM IN THE PATIENTS WITH ACCELERATED AGING AND DIABETIC RETINOPATHY

Agarkov N.M.^{a, b}, Lev I.V.^c, Voronina E.A.^d

^a South-West State University, Kursk, Russian Federation

^b Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

^c S. Fedorov Medical Research Center of Eye Microsurgery, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

^d Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Diabetic retinopathy is a common complication of diabetes mellitus, especially, in elderly persons, due to growth of this population in many countries. However, involvement of immune system in patients with diabetic retinopathy and into the aging process is not sufficiently covered in the research works. The aim of the present study was to evaluate the contents of systemic interleukins in the patients with diabetic retinopathy with accelerated *versus* physiological aging.

We observed 240 patients aged 60-74 years with diabetic retinopathy and 115 age-matched patients without diabetic retinopathy under clinical conditions. The diagnosis of diabetic retinopathy was assessed in accordance with Clinical Guidelines of the All-Russian Association of Ophthalmologists "Diagnostics and Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema". The biological age of the subjects was determined instrumentally, by means of VaSera VS-1500 sphygmomanometer. The contents of interleukins in blood plasma was determined by ELISA technique using the "Protein contour" kit.

It was established that the chronological (calendar) age of patients with diabetic retinopathy and without diabetic retinopathy was not significantly different (70.9 ± 0.7 and 70.2 ± 0.8 years old, respectively; $p > 0.05$). However, the biological age in these groups differed significantly (75.7 ± 1.1 and 72.3 ± 1.0 years old, respectively; $p < 0.001$), thus suggesting accelerated aging of patients suffering from diabetic retinopathy. Plasma concentrations of interleukins in patients with diabetic retinopathy with accelerated aging, when compared with physiologically aged patients with diabetic retinopathy revealed statistically significant differences for the most analyzed interleukins. A particularly pronounced increase of the blood plasma interleukins in patients with diabetic retinopathy and accelerated aging was revealed for IL-6 (25.7 ± 1.8 pg/mL *versus* 4.2 ± 0.5 pg/mL in physiologically aged patients with diabetic retinopathy ($p < 0.001$)). A significant increase of interleukin levels among patients with accelerated aging and diabetic retinopathy was found for IL-13 and IL-17. IL-13 contents in the patients with diabetic retinopathy and accelerated aging reached 2.2 ± 0.3 pg/mL *versus* 0.7 ± 0.2 pg/mL in physiologically aging patients with diabetic retinopathy ($p < 0.001$). Respectively, the IL-17 levels were 19.8 ± 0.6 pg/mL and 8.4 ± 0.9 pg/mL. The mean concentration of IL-1 β , IL-3 among patients with diabetic retinopathy and accelerated aging was also significantly increased. At the same time, in the blood plasma of the prematurely aged patients with diabetic retinopathy, we have revealed a statistically significant decrease of anti-inflammatory interleukins and, especially, IL-10 to 7.4 ± 0.6 pg/mL *versus* 19.2 ± 0.7 pg/mL ($p < 0.001$). Therefore, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4, and IL-10 levels may be used as immunological predictors of accelerated aging in the patients with diabetic retinopathy.

Keywords: interleukins, blood, diabetes, retinopathy, aging

Введение

Распространенность диабетической ретинопатии увеличивается с каждым годом по мере роста заболеваемости населения сахарным диабетом [4]. Так, в 2020 году примерно 4,4 миллионов человек во всем мире имели нарушение зрения вдаль, а полмиллиона — нарушения зрения вблизи, обусловленные диабетической ретинопатией [4]. Частота диабетической ретинопатии значительно увеличивается в странах, в которых высока доля пожилого и старческого населения, в том числе и в Российской Федерации [2, 3, 5]. Вместе особенности старения пациентов с диабетической ретинопатией и участие иммунной системы в старении таких пациентов остается недостаточно изученным.

Исследования, касающиеся изменения системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией как с физиологическим, так и ускоренным вариантами старения непоследовательны и неоднозначны. В некоторых публикациях сообщается об участии IL-6, IL-10 и TNF α в процессе старения пациентов с сахарным диабетом и диабетической ретинопатией, другой соматической патологией без дифференциации типов (вариантов) старения [8, 11]. Другие же системные интерлейкины при рассмотрении процессов старения при обсуждаемой офтальмологической патологии, как правило, не анализируются.

Значение некоторых интерлейкинов крови в развитии старения в отдельных публикациях показано в экспериментальных работах [8, 9]. В связи с этим и вышесказанным актуальность представляет изучение широкого спектра системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией с различными вариантами старения.

Цель исследования — изучение содержания системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным и физиологическим старением.

Материалы и методы

В клинических условиях на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» проведено обследование 240 пациентов с диабетической ретинопатией в возрасте 60-74 лет. Диагноз диабетической ретинопатии устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [1] и по результатам комплексного офтальмологического обследования. Для верификации диабетической ретинопатии использовалась щелевая лампа, позволяющая исследовать кровеносные сосуды сетчатки, являющиеся следствием осложнений сахарного диабета. Всем пациентам выполня-

лась также оптическая когерентная томография с функцией ангиографии для автоматического анализа поврежденных сосудов.

Среди обследованных 240 пациентов с диабетической ретинопатией и 115 пациентов без диабетической ретинопатии проводилось определение биологического возраста автоматически сфигмоманометром VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Под биологическим возрастом понимался уровень развития, изменения или износа структуры либо функции элемента организма, функциональной системы, организма в целом, выраженный в единице времени [6]. На основании различий хронологического (паспортного) и биологического возраста устанавливался тип (вариант) старения — физиологический при разнице между биологическим и хронологическим возрастом в диапазоне от -2,9 до +2,9 года и ускоренный при разнице между биологическим и хронологическим возрастом в диапазоне более чем на 3 года [6]. С учетом этого среди обследованных 240 пациентов было выделено 106 пациентов с физиологическим старением (контрольная группа) и 134 пациента с ускоренным старением (основная группа), у которых в соответствии с целью исследования выполнено изучение системного интерлейкинового профиля по единой методике.

Содержание интерлейкинов в плазме крови определялось иммуноферментным анализом с применением наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Забор крови производился до проведения процедур и приема лекарственных препаратов в утренние часы натощак. В плазме крови определяли содержание IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17.

Обследование пациентов выполнялось с учетом принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и получения письменного информированного согласия пациентов.

При статистической обработке применялась программа Statistica 10.0 и непараметрический критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Хронологический возраст пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, не имел статистически значимых различий с хронологическим возрастом пациентов без диабетической ретинопатии (рис. 1). Однако биологический возраст пациентов с диабетической ретинопатией в основной группе превышал хронологический возраст со статистически достоверным различием ($p < 0,001$). Среди пациентов без диабетической ретинопатии биологический возраст незначительно превышал хронологический возраст, не имея при этом статистически значимых различий ($p > 0,05$). При сравнении биологиче-

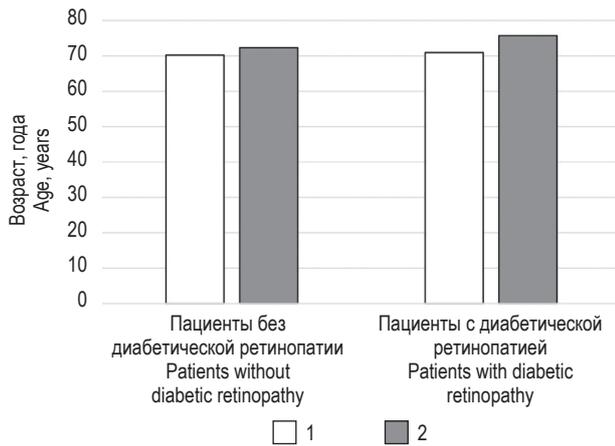


Рисунок 1. Хронологический (1) и биологический (2) возраст пациентов с диабетической ретинопатией и без диабетической ретинопатии

Примечание. * – $p < 0,05$ между сравниваемыми клиническими группами, ** – $p < 0,001$ между хронологическим и биологическим возрастом в каждой группе.

Figure 1. Chronological (1) and biological (2) age of patients with diabetic retinopathy and without diabetic retinopathy

Note. *, $p < 0.05$ between compared diseases; **, $p < 0.001$ between chronological and biological age in each group.

ского возраста среди пациентов с диабетической ретинопатией и без диабетической ретинопатии выявлено, что разница между указанными группами по данному показателю составила $3,4 \pm 0,3$ года и различие является статистически значимым ($p < 0,05$).

Следовательно, у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, наблюдалось ускоренное старение, тогда как среди пациентов без обсуждаемой офтальмологической патологии – физиологическое старение. Это указывает на существенное влияние диабетической ретинопатии на процесс старения таких пациентов. Другой причиной ускоренного старения пациентов с диабетической ретинопатией могут служить изменения системного интерлейкинового профиля.

Системный интерлейкиновый профиль пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим и ускоренным старением (табл. 1) существенно различался по большинству интерлейкинов крови.

При этом наибольшие изменения в концентрации изученных системных интерлейкинов в плазме крови у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением в сравнении с группой пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим старением присущи IL-6 и IL-13, уровень которых статистически значимо повысился среди пациентов с ускоренным типом старения в 6,1 и 3,1 раза соответственно. Обращает также внимание значительное и статистически достоверное увеличение у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением в плазме крови IL-17 и IL-8 с практически одина-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ СТАРЕНИЯ ($M \pm m$, пг/мл)

TABLE 1. CONCENTRATION OF INTERLEUKINS IN THE BLOOD PLASMA OF ELDERLY PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY WITH DIFFERENT TYPES OF AGING ($M \pm m$, pg/mL)

Название интерлейкина Interleukin name	Пациенты с диабетической ретинопатией с физиологическим старением Patients with diabetic retinopathy with physiological aging	Пациенты с диабетической ретинопатией с ускоренным старением Patients with diabetic retinopathy with accelerated aging	p
IL-1 α	20,4 \pm 0,9	22,7 \pm 0,6	> 0,05
IL-1 β	15,7 \pm 1,1	18,2 \pm 0,7	< 0,05
IL-2	2,8 \pm 0,3	3,2 \pm 0,4	> 0,05
IL-3	3,1 \pm 0,3	5,9 \pm 0,4	< 0,001
IL-4	4,5 \pm 0,4	2,3 \pm 0,2	< 0,001
IL-5	3,8 \pm 0,2	6,4 \pm 0,5	< 0,001
IL-6	4,2 \pm 0,5	25,7 \pm 1,8	< 0,001
IL-7	5,0 \pm 0,4	6,2 \pm 0,5	> 0,05
IL-8	6,1 \pm 0,7	13,4 \pm 0,8	< 0,001
IL-9	9,8 \pm 0,6	11,3 \pm 0,7	> 0,05
IL-10	19,2 \pm 0,7	7,4 \pm 0,6	< 0,001
IL-13	0,7 \pm 0,2	2,2 \pm 0,3	< 0,001
IL-17	8,4 \pm 0,9	19,8 \pm 0,6	< 0,001

ковым повышением концентрации вышеназванных провоспалительных системных интерлейкинов.

Среди других провоспалительных системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением произошло увеличение экспрессии IL-1 β , IL-3, IL-5, имевших статистически достоверные различия с одноименными параметрами пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим старением. Вместе с тем в группе провоспалительных интерлейкинов крови на системном уровне не изменилось содержание в плазме крови пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением таких интерлейкинов, как IL-1 α , IL-2, IL-7, и IL-9.

Среди анализированных противовоспалительных системных интерлейкинов у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением выявлено статистически достоверное снижение IL-4 и IL-10 по сравнению с пациента-

ми с диабетической ретинопатией с физиологическим старением. При этом в большей степени наблюдалось снижение концентрации в плазме крови IL-10 в 2,6 раза против пациентов с диабетической ретинопатией с физиологическим старением, а уменьшение противовоспалительного IL-4 — в 2,0 раза с достоверным различием в обоих случаях.

Таким образом, у пациентов с диабетической ретинопатией и ускоренным старением наблюдаются выраженные статистически значимые изменения системного интерлейкинового профиля как в провоспалительном, так и в противовоспалительном звене. Это свидетельствует о важной роли выявленных патологических изменений интерлейкинового статуса в ускорении старения у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией. Специфическими ведущими проявлениями иммунологических нарушений у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением являются: повышение в плазме крови IL-6, IL-13, IL-17, IL-8 и снижение IL-10, IL-4.

Уровни воспалительных цитокинов, включая IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF α) в крови, связаны с процессом старения, апоптозом и особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической ретинопатией [7, 9, 11]. Показано, что старение человека сопровождается изменениями в иммунной системе с 2-4-кратным увеличением циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов [8]. При этом наиболее выраженным из системных цитокинов является интерлейкин-6 (IL-6), который может проявлять как провоспалительные свойства, стимулируя выработку антител и индуцируя острый воспалительный процесс, так и противовоспалительные свойства, блокируя синтез воспалительных цитокинов [8]. Приоритетное значение IL-6 в ускоренном старении пациентов с диабетической ретинопатией установлено и в настоящем исследовании, что согласуется с вышеуказанной ведущей ролью IL-6 в старении человека. IL-6 с точки зрения геронтологии и старения организма человека может способствовать не только ускоренному старению, но и выступать фактором риска снижения функционального резерва иммунной системы и развития ограничения жизнедеятельности [8, 11]. Кроме того, более высокие уровни IL-6 у пожилых людей можно рассматривать как маркеры возраст-ассоциированных заболеваний, сопряженных с ускоренным старением.

Помимо установленного многократного повышения в плазме крови IL-6 у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением нами диагностированы статистически значимые изменения других провоспалительных интерлейкинов, сопровождающиеся увеличением концентрации IL-13, IL-17, IL-8, IL-5. Данный факт указывает, безусловно, на участие перечисленных выше системных интерлейкинов в ускорении

старения пациентов с диабетической ретинопатией. Однако остается неясным играют ли воспалительные интерлейкины причинную роль в патологическом процессе ускоренного старения или действуют как медиаторы [11]. Ранее выполненные исследования показали, что более высокие уровни воспалительных цитокинов связаны с различными проявлениями старения человека, но эти результаты оказались непоследовательными, а выводы — неоднозначными [7]. Установлены различия в содержании IL-6, TNF α и IL-10 у пациентов с сахарным диабетом и диабетической ретинопатией по сравнению с другими соматическими заболеваниями [9].

Старение организма человека может быть вызвано снижением IL-10 в плазме крови при имеющейся резистентности к инсулину [8], в том числе установленное нами и у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением. Именно увеличение IL-10 среди противовоспалительных интерлейкинов на системном уровне оказалось более существенным у пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением. IL-10, вырабатываемый в основном макрофагами, и отвечает за подавление провоспалительного ответа и предотвращает воспаление, а также высвобождение и активность воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF α и IL-1 β [11].

О влиянии других системных интерлейкинов на старение человека, в том числе пациентов с диабетической ретинопатией, сведения крайне ограничены, а некоторые результаты получены на относительно небольшой выборке пациентов, который не был репрезентативным [11].

Заключение

Среди пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, установлено, что ускоренное старение встречается в более половине случаев. Пациенты с диабетической ретинопатией с ускоренным старением характеризуются статистически значимыми различиями концентрации в плазме крови большинства изученных системных интерлейкинов. У пациентов с диабетической ретинопатией с ускоренным старением по сравнению с пациентами с диабетической ретинопатией с физиологическим старением выявлено достоверное существенное увеличение в плазме крови IL-6, IL-8, IL-13, IL-17 и снижение уровня противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10. Установленная диссоциация интерлейкинов показывает участие иммунной системы в ускорении старения пациентов с диабетической ретинопатией, а вышеназванные системные интерлейкины можно использовать в качестве иммунологических предикторов ускоренного старения у пациентов с диабетической ретинопатией.

Список литературы / References

1. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., Зайцева О.В., Охочимская Т.Д., Рябина М.В., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Липатов Д.В., Кононенко Д.В. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. 58 с. [Astakhov Yu.S., Neroev V.V., Shestakova M.V., Zaitseva O.V., Okhotsimskaya T.D., Ryabina M.V., Shadrichev F.E., Grigorieva N.N., Lipatov D.V., Kononenko D.V. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema"]. Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", 2020. 58 p.
2. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. Эпидемиология диабетической ретинопатии в республике Башкортостан // Современные технологии в офтальмологии, 2019. № 1. С. 440-443. [Bikbov M.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M. Epidemiology of diabetic retinopathy in the Republic of Bashkortostan. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii = Modern Technologies in Ophthalmology*, 2019, no. 1, pp. 440-443. (In Russ.)]
3. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 3. С. 451-460. [Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablokov M.M., Moskaleva E.O., Moskalev A.A. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathology. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 3, pp. 451-460. (In Russ.)]
4. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D., Bascaran C., Bastawros A., Blanchett K., Braithwaite T., Buchan J.C., Cairns J., Cama A., Chagunda M., Chuluunhhuu C., Cooper A., Crofts-Lawrence J., Dean W.H., Denniston A.K., Ehrlich J.R., Emerson P.M., Evans J.R., Frick K.D., Friedman D.S., Furtado J.M., Gichangi M.M., Gichuli S., Gilbert S.S., Guring R., Habtamu E., Holland P., Konas J.B., Keane P.A., Keay L., Khanna R.C., Khaw P.T., Kuper H., Kyari F., Lansingh V.C., Mactaggart I., Mafwiri M.M., Mathenge W., McCormick M., Morjaria P., Mowatt L., Muirhead D., Murths G.V., Mwangi N., Patel D.B., Peto T., Qureshi B.M., Salomao S.R., Sarah V., Shilio B.R., Solomon A.W., Swenor B.K., Taylor H.R., Wang N., Webson A., West S.K., Wong T.Y., Wormald R., Yasmin S., Yusufu M., Silva J.C., Resnikoff S., Ravilla T., Gilbert C.E., Foster A., Faal H.B. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob. Health*, 2021, Vol. 9, no. 4, pp. 489-551.
5. Das T., Takkar B., Sivaprasad S., Thanksphong T., Taylor H., Wiedemann P., Nemeth J., Nayar P.D., Rani P.K., Khandekar R. Recently updated global diabetic retinopathy screening guidelines: commonalities, differences, and future possibilities. *Eye (Lond.)*, 2021, Vol. 35, no. 10, pp. 2685-2698.
6. Heaney J.L., Phillips A.C., Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, Vol. 37, no. 3, pp. 341-349.
7. Keegan A.P., Paris D., Luis C.A., Abdullah L., Ait-Ghezala G., Beaulieu-Abdelahad D., Pryor M., Chaykin J., Crynen G., Crawford F., Mullan M. Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: preliminary findings. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2018, Vol. 33, no. 2, pp. 358-363.
8. Kurowska A., Bodys-Cupak I., Staszkiwicz M., Szklarczyk J., Zaleska-Puchala J., Kliś-Kalinowska A., Makara-Studzinska A., Majda A. Interleukin-6 and melatonin as predictors of cognitive, emotional and functional ageing of older people. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, Vol. 17, no. 10, 3623. doi: 10.3390/ijerph17103623.
9. Palta P., Xue Q.L., Deal J.A., Fried L.P., Walston J.D., Carlson M.C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels and 9-year cognitive decline in community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Study II. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2015, Vol. 70, no. 7, pp. 873-878.
10. Ra H., Lee A., Lee J., Kim I., Baek J. Cytokines associated with hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.*, 2021, Vol. 41, no. 5, pp. 1845-1853.
11. Wennberg A.M., Hagen C.E., Machulda M.M., Knopman D.S., Petersen R.C., Mielke M.M. The Cross-Sectional and Longitudinal Associations between IL-6, IL-10, and TNF α and Cognitive Outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2019, Vol. 74, no. 8, pp. 1289-1295.
12. Ye J., Wang Y., Wang Z., Liu L., Yang Z., Ye D., Wang M., Xu Y., Zhang J., Zhao M., Liu J., Lin Y., Ji Q., Wan J. Interleukin-12p35 deficiency enhances mitochondrial dysfunction and aggravates cardiac remodeling in aging mice. *Aging (Albany NY)*, 2020, Vol. 12, no. 1, pp. 193-203.

Авторы:

Агарков Н.М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Лев И.В. — к.м.н., заведующая I офтальмологическим отделением Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

Воронина Е.А. — к.м.н., научный сотрудник АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Россия

Поступила 24.04.2022
Принята к печати 15.10.2022

Authors:

Agarkov N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biomedical Engineering, South-West State University, Kursk; Senior Research Associate, Laboratory "Problems of Aging", Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Lev I.V., PhD (Medicine), Ophthalmologist, Head, First Ophthalmological Department, S. Fedorov Medical Research Center of Eye Microsurgery, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

Voronina E.A., PhD (Medicine), Research Associate, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russian Federation

Received 24.04.2022
Accepted 15.10.2022