

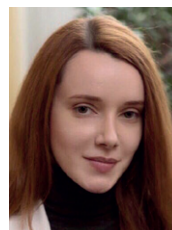
Аспекты определения биологического возраста и его значение в офтальмологии



Ю.Н. Юсеф



Ю.А. Гусейнов



М.Х. Дуржинская

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):844–849

В статье рассматриваются ключевые аспекты определения биологического возраста и потенциал изучения этого параметра в офтальмологии. Биологический возраст как показатель состояния организма отличается от календарного и позволяет более точно оценивать функциональные возможности органов и систем. В контексте офтальмологии этот параметр становится особенно актуальным, поскольку здоровье глаз и зрительная функция могут значительно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, включая генетические факторы, образ жизни и наличие сопутствующих заболеваний. Проанализированы современные методы оценки биологического возраста, включая лабораторные и инструментальные. Приведены данные о взаимосвязи биологического возраста и состоянии структур глазного дна. Подчеркивается важность индивидуализированного подхода к диагностике, учитывающего биологический возраст пациента, и предлагается внедрение методов оценки биологического возраста в клиническую практику для улучшения прогнозирования исходов лечения и повышения качества жизни пациентов. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для разработки новых стратегий профилактики и лечения офтальмопатологии с учетом параметра биологического возраста.

Ключевые слова: биологический возраст, офтальмология, диагностика, персонализированная медицина

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Гусейнов Ю.А., Дуржинская М.Х. Аспекты определения биологического возраста и его значение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2024;21(4):844–849. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-844-849>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Aspects of Biological Age Assessment and Its Significance in Ophthalmology

Yu.N. Yusef, Yu.A. Guseynov, M.H. Durzhinskaya

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str. 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):844–849

This article explores the key aspects of biological age assessment and the potential of studying this parameter in ophthalmology. Biological age, as an indicator of the state of the organism, differs from chronological age and allows for a more accurate evaluation of the functional capabilities of organs and systems. In the context of ophthalmology, this parameter is particularly relevant, as eye health and visual function can vary significantly based on individual patient characteristics, including genetic factors, lifestyle choices, and the presence of comorbid conditions. The article analyzes contemporary methods for assessing biological age, including laboratory and instrumental approaches. It presents data on the impact of biological age on the development of various ophthalmological diseases. The importance of a personalized approach to diagnosis and therapy in ophthalmology is emphasized, taking into account the biological age of the patient. The authors propose the implementation of biological age assessment methods in clinical practice to improve treatment outcome predictions and enhance patients' quality of life. Further research in this area is necessary to develop new strategies for the prevention and treatment of ophthalmopathologies that consider the parameter of biological age.

Keywords: biological age, ophthalmology, diagnosis, personalized medicine.

For citation: Yusef Yu.N., Guseynov Yu.A., Durzhinskaya M.H. Aspects of Biological Age Assessment and Its Significance in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):844–849. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-844-849>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Возраст является ключевым фактором риска для различных функциональных нарушений и хронических заболеваний, а также служит показателем вероятности смерти пациента. При этом известно, что некоторые люди уже после 70 лет не могут обслуживать себя самостоятельно и нуждаются в специальном уходе, в то время как другие остаются активными и независимыми. Учитывая постоянно растущую долю пожилого населения в России и мире, исследование этого явления становится особенно актуальным как для совершенствования системы здравоохранения, так и для разработки методов активного влияния на здоровье, направленных на максимальное продление трудоспособности и самостоятельности. В связи с этим исследователи все больше обращают внимание на изучение биологических, лабораторных и клинических маркеров, которые позволяют определять так называемый биологический возраст, отражающий физиологическое состояние человека. За последние десятилетия наука значительно продвинулась в этом направлении, выявляя биологические параметры, которые могут отражать функциональное состояние организма пожилых пациентов более точно, чем хронологический возраст [1].

На данный момент не найден ни один параметр или их комбинация, которые имели бы высокую информативность в определении биологического возраста. Более того, некоторые специалисты ставят под сомнение само существование таких маркеров, поскольку последствия многих хронических заболеваний тесно связаны с естественными процессами старения. Скорость биологического старения варьирует и может различаться

в зависимости от многих факторов, что делает затруднительным определение единой измеримой скорости старения [2–5]. В последнее время показатели старения стали классифицировать с учетом нескольких категорий биомаркеров биологического возраста. К ним относятся молекулярные маркеры (основанные на анализе ДНК, РНК и т.д.) и фенотипические (клинические показатели, такие как артериальное давление, уровень липидов и т.д.). В ряде недавних исследований был выявлен маркер биологического возраста, определяемый степенью метилирования ДНК (DNAmAge), также называемый «эпигенетическими часами». Предназначенные для этого специальные калькуляторы признаны на сегодняшний день наиболее надежными предикторами биологического возраста [6, 7]. Эти предикторы коррелируют с хронологическим возрастом и небольшими средними отклонениями от этого показателя (3,6–4,9 года) в соответствующих валидационных когортах. Эти алгоритмы анализа были разработаны на больших выборках, охватывающих все возрастные и различные этнические группы населения.

Другим методом оценки биологического возраста является исследование теломер. Теломеры представляют собой повторяющиеся ДНК-последовательности, расположенные на концах хромосом, которые укорачиваются при каждом клеточном делении. Таким образом, длина теломер служит распространенным маркером биологического старения [8]. Метаанализ, охватывающий 36 230 человек [9], и крупнейшее на сегодняшний день популяционное исследование длины теломер на основе

105 539 наблюдений [10] показали, что в среднем теломеры у женщин длиннее, чем у мужчин. Это означает, что биологический возраст женщин ниже, чем у мужчин, если судить по длине теломер. Данное наблюдение может объяснить большую продолжительность жизни женщин, о чем упоминалось в других исследованиях [11]. В настоящее время в научной литературе не представлены метаанализы, изучающие связь между длиной теломер и вероятностью смерти, хотя связь между короткими теломерами и повышенным риском смертности была неоднократно подтверждена в различных исследованиях [12–14]. В отличие от «эпигенетических часов» анализ длины теломер, похоже, одинаково эффективен для прогнозирования смертности от рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее метаанализ, посвященный длине теломер и общему риску развития рака (23 379 случаев и 68 792 наблюдения в контрольной группе), показал неоднозначные результаты, что указывает на разнообразие ролей теломер при различных видах рака [15]. Установлено, что короткие теломеры являются факторами риска лишь для рака желудочно-кишечного тракта, головы и шеи. Кроме того, короткая длина теломер была идентифицирована как фактор риска ишемической болезни сердца согласно метаанализу с участием 43 725 человек [16] и результатам крупного обсервационного исследования [17]. Теломеры также связаны с рядом возрастных характеристик, таких как когнитивные способности и физические функции [18].

На сегодняшний день разработаны как минимум два известных набора профилей экспрессии генов, основанных на анализе крови, которые соответствуют критериям для определения транскриптомного возраста. Первый профиль представляет собой предиктор, состоящий из пяти транскриптов [19], он был создан путем оптимизации ранее существующей модели из шести транскриптов, которая позволяла различать «молодых» людей (младше 65 лет) и «пожилых» (старше 75 лет) [20]. Исследования показали, что в группе с биологически молодым возрастом наблюдаются более низкие уровни интерлейкина-6 (IL-6) и мочевины, а также более высокие уровни сывороточного альбумина и мышечной силы по сравнению с остальными участниками. Однако различия в показателях физической активности, систолического артериального давления и гематокрита не были выявлены. Второй известный транскриптомный предиктор основывается на уровнях экспрессии 1497 транскриптов в популяциях европейского происхождения [21]. Модель была обучена на основе 7074 образцов крови из шести независимых когорт. Анализы учитывали пол, количество клеток, статус курения и особенности питания, а также множество технических переменных. Прогностический фактор был успешно воспроизведен в 7909 образцах крови из семи независимых когорт, при этом наблюдалось высокое соответствие между результатами выборок. Корреляции между транскриптомным и хронологиче-

ским возрастом варьировали от 0,348 до 0,744, а средние абсолютные различия между прогнозируемым транскриптомным возрастом и хронологическим составили от 4,84 до 11,21 года. Вероятно, что транскриптомный возраст и «эпигенетические часы» отражают различные аспекты биологического старения, что может объяснять расхождения в результатах оценки биологического возраста по этим двум системам.

В последние два десятилетия ряд исследований продемонстрировал влияние продуктов гликозилирования белков на старение [22–26]. Однако разнообразие методологических подходов в этих работах затрудняет обобщение полученных результатов. В одном из исследований была предпринята попытка объединить данные четырех групп, состоящих из участников европейского происхождения, для анализа гликозилирования IgG в контексте старения [27]. Модель прогнозирования возраста, основанная на трех специфических гликанах, была успешно разработана в одной из когорт и воспроизведена в других. Вычисляемый показатель продемонстрировал связь с рядом показателей здоровья, включая фибриноген, HbA1c, индекс массы тела, уровень триглицеридов и мочевой кислоты, с учетом поправки на возраст и пол. Аналогично, отдельные исследования, посвященные влиянию возраста на протеом, были проведены на основе анализа плазмы крови и спинномозговой жидкости [28–30]. В этих работах была выведена переменная, характеризующая биологический возраст и основанная на четырех белках, ассоциированных с возрастом (PTN, CHRDL1, MMP12 и IGFP6) [31]. Прогностическая ценность данного показателя была подтверждена в независимых группах, причем один из белков, CHRDL1, после коррекции на возраст оказался связанным с низким весом при рождении, высоким значением по Фрамингемской шкале риска нефатального инфаркта миокарда и другими кардио-метаболическими факторами риска.

При ограниченном количестве исследований, посвященных взаимосвязи метаболома и возраста, в них применяли различные методы измерения [32–37]. Например, в одном из исследований с использованием таргетной масс-спектрометрии был идентифицирован 131 метаболит в сыворотке крови, из которых 11 показали независимую связь с возрастом у женщин [33]. В другом исследовании, проведенном с применением ядерного магнитного резонанса, было выявлено 59 метаболитов в образцах мочи [35]. При расчете показателя метаболического возраста все метаболиты использовались в качестве предикторов, а возраст рассматривался как результат. Оценка метаболического возраста была подтверждена и воспроизведена в двух независимых группах, при этом установлена связь с клиническими исходами, не зависящими от хронологического возраста, такими как нарушение функции почек, высокий уровень HbA1c и гиперглицидемия. Важно отметить, что анализ выживаемости показал: участники с более низким

биологическим возрастом по этой шкале демонстрировали более высокие показатели выживаемости, и данный прогноз оказался более информативным по сравнению с традиционными факторами риска.

Отдельные попытки идентифицировать возрастные биомаркеры сосредоточились на объединении нескольких биомаркеров в единый предиктор возраста. В одном исследовании были объединены в единый показатель биологического возраста десять биомаркеров, значительно связанных с хронологическим возрастом (уровень С-реактивного белка, сывороточный креатинин, гликированный гемоглобин, систолическое артериальное давление, сывороточный альбумин, общий холестерин, оптическая плотность пробы на цитомегаловирус, уровень щелочной фосфатазы сыворотки крови, объем форсированного выдоха и уровень азота мочевины в сыворотке) [38]. Данное исследование основывалось на анализе 9389 наблюдений. Большинство биомаркеров продемонстрировали значимость при анализе с учетом пола. Используя модель пропорциональных рисков Кокса, показали, что биомаркер возраста, основанный на анализе десяти значений, был связан со смертностью независимо от хронологического возраста. Эта же прогностическая модель была дополнительно подтверждена в другом исследовании, в котором проводилось длительное наблюдение за когортой новорожденных [39]. В ходе перекрестного анализа в возрасте 38 лет участники с более высоким биологическим возрастом показали худшие результаты по тестам IQ и таким показателям физических функций, как равновесие, сила и координация движений. Подобные результаты были получены и для длительных изменений биологического возраста, измеренных на протяжении 12 лет, а также других показателей состояния здоровья.

Несколько иной подход был предложен исследователями, которые проанализировали 19 биомаркеров, связанных с возрастом [40]. В ходе их валидации была обнаружена чувствительность в диапазоне от 36 до 100 % в различных когортах. Более того, выявлены значительные корреляции между биомаркерами и изменениями физических функций и когнитивных способностей, а также установлены пропорциональные связи между анализируемым биомаркером возраста и рисками хронических заболеваний и смертности. В рамках того же исследования авторы изучили значение «эпигенетических часов» и длины теломер, сочетая их с комплексным прогностическим показателем, разработанным на основе ранее описанных 10 биомаркеров [41]. Корреляции между комбинированным предиктором и значениями «эпигенетических часов» оказались слабыми ($r = 0,08$ и $r = 0,15$ соответственно), но статистически значимыми. При этом никакой корреляции с длиной теломер не было обнаружено. Показатели здоровья, такие как IQ и физические функции, у участников исследования лучше всего предсказывались по совокупному биомаркеру возраста, затем по дате рождения, но не по длине

теломер. В целом один тип предикторов биологического возраста слабо коррелирует с другими, что указывает на независимость эффектов или на сложности их измерения с помощью существующих методов.

Наконец, в одном из исследований был применен мультиомический подход для изучения взаимосвязей между различными биомаркерами старения [42]. На основе этих данных были исследованы несколько факторов, предсказывающих биологический возраст. Эпигенетические, метаболомные, транскриптомные и гликомные показатели были объединены в графические модели. Вместо использования заранее определенных возрастных предикторов в моделях было выделено несколько отдельных маркеров, что усложняло сопоставление с предыдущими исследованиями и интерпретацию результатов. Тем не менее интеграция множества различных типов данных и изучение взаимосвязей между показателями биологического возраста могут пролить свет на процессы старения и углубить понимание факторов, способствующих здоровому старению.

Таким образом, существует несколько прогностических моделей, которые были протестированы в различных тканях, а их значимость подтверждена во многих независимых исследованиях [6, 7, 43–45]. Все они работают, предоставляя дополнительные данные о старении человека независимо от хронологического возраста, и успешно предсказывают такие показатели здоровья, как физические функции, когнитивные способности, заболеваемость и смертность. Эта совокупность предикторов биологического возраста имеет потенциально высокую информативность, однако требуются дальнейшие независимые качественные исследования для ее подтверждения.

В поисках новых неинвазивных методов оценки функционального состояния организма исследователи все чаще обращаются к анализу параметров глазного дна как индикатора состояния систем органов [46, 47]. Это связано с тем, что сетчатка имеет схожее эмбриологическое происхождение, физиологические характеристики и анатомическую структуру с жизненно важными органами, такими как сердце, головной мозг и почки [42, 47, 48]. Увеличивающееся количество исследований подтверждает, что состояние микроциркуляторного русла глазного дна может отражать системное кровообращение *in vivo*, а нервная ткань сетчатки демонстрирует аналогичные патологические изменения с мозгом при нейродегенеративных заболеваниях [48, 49]. Кроме того, глазное дно доступно для быстрой, неинвазивной и экономически эффективной оценки.

Внедрение систем глубокого обучения (DL — *deep learning*) значительно повысило точность классификации и обработки изображений сетчатки. Недавние исследования продемонстрировали успешное применение моделей DL для прогнозирования возраста на основе изображений глазного дна [50–52]. В предыдущих работах использовались данные, полученные с помощью

МРТ головного мозга и трехмерных изображений лица, для определения возраста (возраст мозга и возраст лица) [50, 51, 53]. В результате проведенных исследований было установлено, что различие в «возрасте сетчатки», определяемое как разница между прогнозируемым «возрастом сетчатки» и хронологическим возрастом, является независимым предиктором риска смертности, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Это открытие свидетельствует о том, что «возраст сетчатки» может служить потенциальным биомаркером старения, способным прогнозировать риск летального исхода.

Модель глубокого обучения продемонстрировала выдающиеся результаты со средней абсолютной ошибкой в 3,5 года, что превосходит большинство существующих биомаркеров для оценки возраста. В предыдущих исследованиях средняя абсолютная ошибка при анализе метилирования ДНК составила 3,3–5,2 года [7, 55], в то время как для анализа показателей крови этот показатель варьировал от 5,5 до 5,9 года [56, 57], а для транскриптомного анализа — от 6,2 до 7,8 года [21, 58]. Нейровизуализация и 3D-визуализация лица также обеспечили точные результаты в прогнозировании возраста с ошибками в диапазоне от 4,3 до 7,3 года [53, 59] и от 2,8 до 6,4 года соответственно [51, 60]. Несмотря на эти высокие показатели точности, инвазивность методов определения биомаркеров клеточного и молекулярного старения, высокая стоимость и трудоемкость нейровизуализации и 3D-моделирования лица, а также

этические и конфиденциальные аспекты ограничивают их применение. В отличие от этого оценка «возраста сетчатки» с использованием изображений глазного дна представляет собой быстрый, безопасный и экономически эффективный метод, что делает его широкодоступным для применения в здравоохранении.

Несмотря на то что нейронные сети все чаще используются в целях диагностики заболеваний сетчатки и системной патологии по картине глазного дна, некоторые авторы сходятся во мнении, что все еще существует ограниченное количество исследований по их чувствительности в решении этих задач [61–64]. Для сравнения эффективности нейронных сетей с точки зрения точности, вычислительной сложности и интерпретируемости необходимо большее количество хорошо спланированных клинических исследований.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество исследований, посвященных оценке информативности методов определения биологического возраста. Учитывая многообещающий характер данного направления и выявленную взаимосвязь между показателями, определяющими биологический возраст, и параметрами структур глазного дна, дальнейшее углубленное изучение этих корреляций представляет собой важную научную задачу.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю. — концепция статьи, окончательное утверждение рукописи;
Гусейнов Ю.А. — написание текста;
Дуржинская М.Х. — редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 1988;23(4–5):223–239. doi: 10.1016/0531-5565(88)90025-3.
- Lara J, Cooper R, Nissan J, Ginty AT, Khaw KT, Deary IJ, Lord JM, Kuh D, Mathers JC. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Med*. 2015 Sep 15;13:222. doi: 10.1186/s12916-015-0470-9.
- Johnson TE. Recent results: biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 2006;41(12):1243–1246. doi: 10.1016/j.exger.2006.09.006.
- Butler RN, Sprott R, Warner H. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Jun;59(6):B560–567. doi: 10.1093/gerona/59.6.b560.
- Engelfriet PM, Jansen EH, Picavet HS, Dollé ME. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans. *Epidemiol Rev*. 2013;35(1):132–151. doi: 10.1093/epirev/mxs011.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- Hannum G, Guinney J, Zhao L. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013 Jan 24;49(2):359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- Khalatyan AS, Shishparenok AN, Avetisov KS. Association of Telomere Length in T Lymphocytes, B Lymphocytes, NK Cells and Monocytes with Different Forms of Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicine*. 2024 Aug 19;12(8):1893. doi: 10.3390/biomedicine12081893.
- Gardner M, Bann D, Wiley L. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2014 Mar;51:15–27. doi: 10.1016/j.exger.2013.12.004.
- Lapham K, Kvale MN, Lin J. Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort. *Genetics*. 2015 Aug;200(4):1061–1072. doi: 10.1534/genetics.115.178624.
- Barrett EL, Richardson DS. Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell*. 2011;10(6):913–921. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00741.x.
- Needham BL, Rehkopf D, Adler N. Leukocyte telomere length and mortality in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Epidemiology*. 2015 Jul;26(4):528–535. doi: 10.1097/EDE.0000000000000299.
- Bakaysa SL, Mucci LA, Slagboom PE. Telomere length predicts survival independent of genetic influences. *Aging Cell*. 2007 Dec;6(6):769–774. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00340.x.
- Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64,637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv074. doi: 10.1093/jnci/djv074.
- Zhu X, Han W, Xue W. The association between telomere length and cancer risk in population studies. *Sci Rep*. 2016 Feb 26;6:22243. doi: 10.1038/srep22243.
- Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Jul 8;349:g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
- Scheller Madrid A, Rode L, Nordestgaard BG. Short Telomere Length and Ischemic Heart Disease: Observational and Genetic Studies in 290 022 Individuals. *Clin Chem*. 2016 Aug;62(8):1140–1149. doi: 10.1373/clinchem.2016.258566.
- Gardner MP, Martin-Ruiz C, Cooper R. Telomere length and physical performance at older ages: an individual participant meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 26;8(7):e69526. doi: 10.1371/journal.pone.0069526.
- Holly AC, Melzer D, Pilling LC. Towards a gene expression biomarker set for human biological age. *Aging Cell*. 2013 Apr;12(2):324–326. doi: 10.1111/ace.12044.
- Harries LW, Hernandez D, Henley W. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell*. 2011 Oct;10(5):868–878. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00726.x.
- Peters MJ, Joeannes R, Pilling LC. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun*. 2015 Oct 22;6:8570. doi: 10.1038/ncomms9570.
- Pucić M, Knezević A, Vidic J. High throughput isolation and glycosylation analysis of IgG-variability and heritability of the IgG glycome in three isolated human populations. *Mol Cell Proteomics*. 2011 Oct;10(10):M111.010090. doi: 10.1074/mcp.M111.010090. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21653738; PMCID: PMC3205872.
- Ruhaak LR, Uh HW, Beekman M. Decreased levels of bisecting GlcNAc glycoforms of IgG are associated with human longevity. *PLoS One*. 2010 Sep 7;5(9):e12566. doi: 10.1371/journal.pone.0012566.
- Parekh R, Roitt I, Isenberg D. Age-related galactosylation of the N-linked oligosaccharides of human serum IgG. *J Exp Med*. 1988 May 1;167(5):1731–1736. doi: 10.1084/jem.167.5.1731.
- Ruhaak LR, Uh HW, Beekman M. Plasma protein N-glycan profiles are associated with calendar age, familial longevity and health. *J Proteome Res*. 2011 Apr 1;10(4):1667–1674. doi: 10.1021/pr1009959.
- Knezevic A, Gornik O, Polasek O. Effects of aging, body mass index, plasma lipid profiles, and smoking on human plasma N-glycans. *Glycobiology*. 2010 Aug;20(8):959–969. doi: 10.1093/glycob/cwq051.

27. Krištić J, Vučković F, Menni C. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jul;69(7):779–789. doi: 10.1093/gerona/glt190.
28. Zhang J, Goodlett DR, Peskind ER. Quantitative proteomic analysis of age-related changes in human cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*. 2005 Feb;26(2):207–227. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.012.
29. Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R. Age-related differences in plasma proteins: how plasma proteins change from neonates to adults. *PLoS One*. 2011 Feb 18;6(2):e17213. doi: 10.1371/journal.pone.0017213.
30. Baird GS, Nelson SK, Keeney TR. Age-dependent changes in the cerebrospinal fluid proteome by slow off-rate modified aptamer array. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):446–456. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.10.024.
31. Menni C, Kiddle SJ, Mangino M. Circulating Proteomic Signatures of Chronological Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Jul;70(7):809–816. doi: 10.1093/gerona/glu121.
32. Ishikawa M, Maekawa K, Saito K. Plasma and serum lipidomics of healthy white adults shows characteristic profiles by subjects' gender and age. *PLoS One*. 2014 Mar 14;9(3):e91806. doi: 10.1371/journal.pone.0091806.
33. Yu Z, Zhai G, Singmann P. Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell*. 2012 Dec;11(6):960–967. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00865.x.
34. Menni C, Kastenmüller G, Petersen AK. Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol*. 2013 Aug;42(4):1111–1119. doi: 10.1093/ije/dyt094.
35. Hertel J, Friedrich N, Wittfeld K. Measuring Biological Age via Metabonomics: The Metabolic Age Score. *J Proteome Res*. 2016 Feb 5;15(2):400–410. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00561.
36. Collino S, Montoliu I, Martin FP. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One*. 2013;8(3):e56564. doi: 10.1371/journal.pone.0056564.
37. Lawton KA, Berger A, Mitchell M. Analysis of the adult human plasma metabolome. *Pharmacogenomics*. 2008 Apr;9(4):383–397. doi: 10.2217/14622416.9.4.383.
38. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):667–674. doi: 10.1093/gerona/gls233.
39. Belsky DW, Caspi A, Houts R. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Jul 28;112(30):E4104–4110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
40. Sebastiani P, Thyagarajan B, Sun F, Schupf N, Newman AB, Montano M, Perls TT. Biomarker signatures of aging. *Aging Cell*. 2017 Apr;16(2):329–338. doi: 10.1111/acel.12557.
41. Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA. Eleven Telomere, Epigenetic Clock, and Biomarker-Composite Quantifications of Biological Aging: Do They Measure the Same Thing? *Am J Epidemiol*. 2018 Jun 1;187(6):1220–1230. doi: 10.1093/aje/kwx346.
42. Zierer J, Pallister T, Tsai PC. Exploring the molecular basis of age-related disease comorbidities using a multi-omics graphical model. *Sci Rep*. 2016 Nov 25;6:37646. doi: 10.1038/srep37646.
43. Arsenis NC, You T, Ogawa EF. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017 Jul 4;8(27):45008–45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726.
44. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype. *Cells*. 2019;8(1):73. doi: 10.3390/cells8010073.
45. Canela A, Klatt P, Blasco MA. Telomere length analysis. *Methods Mol Biol*. 2007;371:45–72. doi: 10.1007/978-1-59745-361-5_5.
46. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013 May;34(17):1270–1278. doi: 10.1093/eurheartj/ehd023.
47. Wong CW, Wong TY, Cheng CY. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1290–1302. doi: 10.1038/ki.2013.491.
48. Patton N, Aslam T, Macgillivray T. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005 Apr;206(4):319–348. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.
49. Koronyo Y, Biggs D, Barron E. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*. 2017 Aug 17;2(16):e93621. doi: 10.1172/jci.insight.93621.
50. Wang J, Knol MJ, Tiulpin A. Gray Matter Age Prediction as a Biomarker for Risk of Dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Oct 15;116(42):21213–21218. doi: 10.1073/pnas.1902376116.
51. Xia X, Chen X, Wu G. Three-dimensional facial-image analysis to predict heterogeneity of the human ageing rate and the impact of lifestyle. *Nat Metab*. 2020 Sep;2(9):946–957. doi: 10.1038/s42255-020-00270-x.
52. Cole JH, Franke K. Predicting age using neuroimaging: innovative brain ageing biomarkers. *Trends Neurosci*. 2017 Dec;40(12):681–690. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.001.
53. Cole JH, Ritchie SJ, Bastin ME. Brain age predicts mortality. *Mol Psychiatry*. 2018 May;23(5):1385–1392. doi: 10.1038/mp.2017.62.
54. Zhu Z, Shi D, Guankai P. Retinal age gap as a predictive biomarker for mortality risk. *Br J Ophthalmol*. 2023 Apr;107(4):547–554. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319807.
55. Weidner CI, Lin Q, Koch CM. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biol*. 2014 Feb 3;15(2):R24. doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r24.
56. Putin E, Mamoshina P, Aliper A. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016 May;8(5):1021–1033. doi: 10.18632/aging.100968.
57. Mamoshina P, Kochetov K, Putin E. Population Specific Biomarkers of Human Aging: A Big Data Study Using South Korean, Canadian, and Eastern European Patient Populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Oct 8;73(11):1482–1490. doi: 10.1093/gerona/gly005.
58. Fleischer JG, Schulte R, Tsai HH. Predicting age from the transcriptome of human dermal fibroblasts. *Genome Biol*. 2018 Dec 20;19(1):221. doi: 10.1186/s13059-018-1599-6.
59. Liem F, Varoquaux G, Kynast J. Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. *Neuroimage*. 2017 Mar 1;148:179–188. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.005.
60. Chen W, Qian W, Wu G. Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers. *Cell Res*. 2015 May;25(5):574–587. doi: 10.1038/cr.2015.36.
61. Li JO, Liu H, Ting DSJ. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2021 May;82:100900. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100900.
62. Ho E, Wang E, Youn S. Deep Ensemble Learning for Retinal Image Classification. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Oct 3;11(10):39. doi: 10.1167/tvst.11.10.39.
63. Muchchuti S, Viriri S. Retinal disease detection using deep learning techniques: a comprehensive review. *J Imaging*. 2023 Apr;9(4):104. doi: 10.3390/jimaging9040084.
64. Playout C, Duval R, Boucher MC. Focused Attention in Transformers for interpretable classification of retinal images. *Med Image Anal*. 2022 Nov;82:102608. doi: 10.1016/j.media.2022.102608.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Юсеф Наим Юсеф
директор, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, почетный профессор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Гусейнов Юсиф Азиз оглы
аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Дуржинская Мадина Хикметовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ассистент кафедры офтальмологии, ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Y.
MD, director, Professor of the Department of Ophthalmology, Honorary Professor at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Rossolimo str. 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Guseynov Yusif A.
postgraduate of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str. 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Durzhinskaya Madina H.
PhD, researcher Retinal and Optic Nerve Pathology Department, assistant professor in the Ophthalmology Department
Rossolimo str. 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>