

УДК 004.94+616.379-008.64+616.721.6
DOI 10.24412/2312-2935-2024-5-525-539

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ МЕТОД В СОЗДАНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПО СКРИНИНГУ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА ОСНОВЕ АНАБОЛИЧЕСКИХ И КАТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ

С.П. Серегин¹, Г.В. Сипливый², Л.В. Шульга¹, Т.И. Якунченко³, О.А. Кныш¹

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

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Курск

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский
университет», г. Белгород

Введение. Сахарный диабет 2-го типа во многих странах одновременно сопровождается повышением частоты диабетической ретинопатии, представляющим наиболее опасное осложнение сахарного диабета 2-го типа, приводящее в ряде случаев к полной утрате зрения. Одним из способствующих факторов диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа может выступать биологический возраст.

Цель – изучение корреляции биологического возраста с биомаркерами анаболических и катаболических гормонов в слёзной жидкости и создание математических моделей для поддержки принятия решений по скринингу диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа.

Материал и методы. У включенных в исследование 435 пациентов фиксировался хронологический возраст, а затем рассчитывался биологический возраст по методике Войтенко В.П. с учётом гендерной принадлежности. Определение концентрации исследуемых гормонов в слёзной жидкости выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с соблюдением всех необходимых методических приёмов. При статистической обработке использовалась программа «Statistica 10.0», непараметрический критерий X^2 и дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждения. Биологический возраст пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа в группе с превышением биологического возраста величины хронологического, согласно результатам корреляционного анализа, связан с содержанием кортизола, дегидроэпиандростерона, адреналина и дофамина в слёзной жидкости в утренние часы прямой достоверной средней корреляцией. Кроме того, рассчитанные параметры коэффициентов многомерного регрессионного анализа выявили неоднородность групп пациентов с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с развившейся ДР при СД 2-го типа, что указывает на влияние биологического возраста на различия в содержании катаболических и анаболических гормонов в слёзной жидкости в утреннее время пациентов 45-59 лет с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа, а ускорение биологического возраста вследствие этих изменений способствует развитию ДР вследствие СД 2-го типа. Анализ эффективности созданных дискриминантных моделей по содержанию в утреннее время в слёзной жидкости кортизола, адреналина, дофамина и величине биологического возраста в соответствии с расстоянием Махаланобиса выявил ошибочное включение пациентов 45-59 лет с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с

развившейся ДР вследствие СД 2-го типа в когорту зрелого возраста с отсутствием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста в 13,89%.

Заключение. Созданные математические модели могут использоваться в клинической деятельности при выполнении скрининговых мероприятий, принятых с учётом результатов работы созданных моделей, с достаточной эффективностью. Определение диагностической чувствительности рассмотренных выше моделей показало, что она равна 0,87, а диагностическая специфичность несколько ниже – 0,85.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет второго типа, биологический возраст, скрининг, корреляция, поддержка принятия решений

A DISCRIMINANT METHOD FOR CREATING MATHEMATICAL MODELS TO SUPPORT DECISION-MAKING ON SCREENING FOR DIABETIC RETINOPATHY BASED ON ANABOLIC AND CATABOLIC HORMONES

Seregin S.P.¹, Siplivy G.V.², Shulga L.V.¹, Yakunchenko T.I.³, Knysch O.A.¹

¹*Southwest State University, Kursk*

²*Kursk State Medical University, Kursk*

³*Belgorod State National Research University, Belgorod*

Introduction. Type 2 diabetes mellitus in many countries is simultaneously accompanied by an increase in the frequency of diabetic retinopathy, which is the most dangerous complication of type 2 diabetes mellitus, leading in some cases to complete loss of vision. Biological age may be one of the contributing factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

The aim of the study to study the correlation of biological age with biomarkers of anabolic and catabolic hormones in lacrimal fluid and to create mathematical models to support decision-making on screening for diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The chronological age was recorded in 435 patients included in the study, and then the biological age was calculated according to the Voitenko V.P. method, taking into account gender. The concentration of the studied hormones in the lacrimal fluid was determined by high-performance liquid chromatography in compliance with all necessary methodological techniques. The statistical processing used the program «Statistica 10.0», nonparametric criterion X² and discriminant analysis.

Results. The biological age of patients 45-59 years old with DR in type 2 diabetes in the group with an excess of the biological age of the chronological value, according to the results of correlation analysis, is associated with the content of cortisol, dehydroepiandrosterone, adrenaline and dopamine in the lacrimal fluid in the morning with a direct reliable average correlation. In addition, the calculated parameters of the coefficients of multidimensional regression analysis revealed the heterogeneity of groups of patients with the presence of dissociation between the parameters of calendar and biological age with advanced DR in type 2 diabetes, which indicates the influence of biological age on differences in the content of catabolic and anabolic hormones in the salivary fluid in the morning of patients 45-59 years old with advanced DR due to diabetes type 2, and the acceleration of biological age due to these changes contributes to the development of DR due to type 2 diabetes. An analysis of the effectiveness of the created discriminant models in terms of the content of cortisol, adrenaline, dopamine in the lacrimal fluid in the morning and the value of biological age in accordance with the Mahalanobis distance revealed the erroneous inclusion of patients 45-59 years

old with the presence of dissociation between the parameters of calendar and biological age with developed DR due to type 2 diabetes in the cohort of mature age with the absence of dissociation between the parameters calendar and biological age at 13,89%.

Conclusion. The created mathematical models can be used in clinical activities when performing screening measures taken taking into account the results of the created models, with sufficient efficiency. The determination of the diagnostic sensitivity of the models discussed above showed that it is equal to 0,87, and the diagnostic specificity is slightly lower – 0,85.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, biological age, screening, correlation, decision support

Введение. Скорость старения различается у разных людей, о чем свидетельствуют различия в продолжительности жизни. Представители разных возрастов также различаются по скорости старения, что коррелирует с их восприимчивостью к болезням, нарушениям функций и смерти [1]. Следовательно, люди одинакового хронологического возраста, определяемого как годы, прожитые с момента рождения, могут иметь значительные различия в своем биологическом возрасте, возрасте, указывающем на скорость клеточного распада в организме или физиологический распад [1].

Концепция биологического возраста была впервые введена в 1969 году как попытка понять переменные, влияющие на смертность и процесс старения [2], и относится к поддающимся количественной оценке изменениям на клеточном уровне, анализируемым с помощью биомаркеров, которые могут определять конкретные эффекты и интенсивность заболевания. Согласно определениям биомаркеров Национального института здравоохранения, биомаркер – это характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических, патогенных или фармакологических реакций [2]. Однако, учитывая сложную природу старения и связанных с ним патологий, не существует единого биомаркера, который можно было бы использовать для точного расчета биологического возраста. Вместо этого было показано, что набор биомаркеров, коррелирующих со старением, полезен при расчете биологического возраста [3]. Эпигенетические маркеры и уровни метилирования ДНК считаются золотым стандартом для расчета биологического возраста [4, 5]. Однако эти методы оказались дорогостоящими и отнимающими много времени, их невозможно выполнять рутинно в больших группах населения. Таким образом, возможность расчета биологического возраста на основе регулярно собираемых клинических биомаркеров предоставляет мощный инструмент для прогнозирования и мониторинга продолжительности жизни, а также возрастных заболеваний,

таких как сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания и сахарный диабет (СД) 2 типа.

Кроме того, СД 2 типа коррелирует со значительной заболеваемостью и повышенным риском серьезных осложнений со здоровьем. Одним из таких осложнений является диабетическая ретинопатия (ДР), которая ухудшает состояние здоровья и продолжительность жизни [6, 7]. Учитывая повышенную заболеваемость и смертность, связанные с ДР при СД 2-го типа, является актуальным изучение корреляции биологического возраста с биомаркерами анаболических и катаболических гормонов в слезной жидкости.

Цель исследования – изучение корреляции биологического возраста с биомаркерами анаболических и катаболических гормонов в слезной жидкости и создание математических моделей для поддержки принятия решений по скринингу ДР при СД 2-го типа.

Материалы и методы. Исследование проведено среди пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа, проходивших стационарное обследование и лечение. Диагностика ДР и СД осуществлялась по результатам комплексного обследования и с учетом клинических рекомендаций Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический» [8]. У включенных в исследование 435 пациентов фиксировался хронологический возраст, а затем рассчитывался биологический возраст по методике Войтенко В.П. и др. [9] с учётом гендерной принадлежности.

На основе определения разности между биологическим возрастом и хронологическим пациенты 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа разделены на три группы: с соответствием биологического возраста хронологическому при разнице от -2,9 до +2,9 лет, с превышением биологического возраста хронологического +3,0 и более лет, с превышением хронологического возраста биологического при разнице между биологическим и хронологическим возрастом от -3,0 и более лет [10]. В результате выполненной процедуры соответствие биологического и хронологического возраста установлено у 124 человек, превышение биологического возраста хронологического - у 357 человек, превышение хронологического возраста биологическому - у 99 человек. В последующем анализе при рассмотрении биологического возраста в качестве фактора риска ДР при СД 2-го типа изучены пациенты с соответствием и превышением биологического возраста хронологического, а пациенты с превышением хронологического возраста биологического не исследовались.

Определение концентрации исследуемых гормонов в слёзной жидкости выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с соблюдением всех необходимых методических приёмов.

Среди катаболических и анаболических гормонов нами исследованы:

- кортизол,
- мелатонин,
- дегидроэпиандростерон,
- адреналин,
- норадреналин,
- дофамин,
- серотонин.

При статистической обработке использовалась программа «Statistica 10.0», непараметрический критерий χ^2 и дискриминантный анализ. Посредством последнего разрабатывались дискриминантные модели для дифференциации (классификации) пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа с соответствием биологического и хронологического возраста (класс $G_{1:0}$) и с превышением биологического возраста хронологического (класс $G_{2:1}$). Для оценки качества созданных дискриминантных моделей определялось расстояние Махаланобиса, диагностическая чувствительность и специфичность математических моделей.

Результаты и обсуждение. Биологический возраст пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа в группе с превышением биологического возраста величины хронологического, согласно результатам корреляционного анализа, связан с содержанием кортизола, дегидроэпиандростерона, адреналина и дофамина в слёзной жидкости в утренние часы прямой достоверной средней корреляцией с кортизолом, адреналином, дофамином, а с уровнем дегидроэпиандростерона – прямой слабой связью с достоверной значимостью (табл. 1).

С концентрацией в слёзной жидкости мелатонина биологический возраст имеет слабую обратной направленности статистически незначимую связь. Уровень норадреналина и серотонина на местном уровне в утреннее время имеет слабое прямое соотношение с биологическим возрастом ($p > 0,05$) пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста хронологического.

Перечисленное выше указывает на ослабление корреляционных связей биологического возраста с содержанием анаболических и катаболических гормонов на локальном уровне в утренние часы по сравнению с системным уровнем, когда эти связи были выражены и с

большим количеством гормонов у пациентов 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста хронологического. Кроме того, на локальном уровне в утреннее время отмечено ослабление связей и между исследованными гормонами, содержащихся в слёзной жидкости.

Таблица 1

Корреляция биологического возраста с содержанием анаболических и катаболических гормонов в слёзной жидкости в утреннее время у обследованных с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа с превышением биологического возраста хронологического

Исследуемый показатель	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,000							
2	-0,442*	1,000						
3	0,128	-0,197	1,000					
4	0,116	-0,197*	0,328*	1,000				
5	0,135	-0,172	0,064	0,457*	1,000			
6	0,208	-0,157	0,089	0,318*	0,152	1,000		
7	0,316*	-0,146	0,121	0,289*	0,119	0,329*	1,000	
8	0,325*	-0,172	0,286*	0,392*	0,158	0,346*	0,095	1,000

*Примечание: 1 – кортизол, 2 – мелатонин, 3 – дегидроэпиандростерон, 4 – адреналин, 5 – норадреналин, 6 – дофамин, 7 – серотонин, 8 – биологический возраст; * $p < 0,05$*

Использование многомерного регрессионного анализа позволило подтвердить статистическую значимость коэффициентов корреляции, установленную ранее посредством корреляционного метода, для кортизола, адреналина и дофамина в слёзной жидкости в утреннее время, за исключением дегидроэпиандростерона, величина коэффициента β которого оказалось статистически незначимой.

Кроме того, рассчитанные параметры коэффициентов многомерного регрессионного анализа выявили неоднородность групп пациентов с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с развившейся ДР при СД 2-го типа и представителей с таким же осложнением органа зрения вследствие СД 2-го типа с отсутствием диссоциации календарного и биологического возраста в 45-59 лет, что указывает на влияние биологического возраста на различия в содержании катаболических и анаболических гормонов в слёзной жидкости в утреннее время пациентов 45-59 лет с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа, а ускорение биологического возраста вследствие этих изменений способствует развитию ДР вследствие СД 2-го типа (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты β многомерного регрессионного анализа для катаболических и анаболических гормонов, измеренных в слёзной жидкости в утреннее время, в диссоциации с биологическим возрастом пациентов 45-59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа

<i>Название гормона</i>	<i>Группа пациентов с совпадением календарного и биологического возраста</i>	<i>p</i>	<i>Группа пациентов, имеющих диссоциацию биологического возраста относительно календарного</i>	<i>p</i>
Кортизол	0,867	0,550	1,265	0,018
Мелатонин	-0,148	0,178	-0,547	0,204
Дегидроэпиандростерон	0,210	0,413	0,683	0,186
Адреналин	1,057	0,027	1,389	0,023
Норадреналин	0,184	0,249	0,442	0,238
Дофамин	0,728	0,034	1,116	0,034
Серотонин	0,104	0,395	0,137	0,352

Однако установленные параметры коэффициентов многомерного регрессионного анализа позволили выявить гетерогенность групп пациентов с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с развившейся ДР при СД 2-го типа и представителей с таким же осложнением органа зрения вследствие СД 2-го типа с отсутствием диссоциации календарного и биологического возраста в 45-59 лет, что указывает на влияние биологического возраста на различия в содержании катаболических и анаболических гормонов в слёзной жидкости в утреннее время пациентов 45-59 лет с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа.

При выполнении скрининговых мероприятий среди представителей с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа в зрелом возрасте для поддержки принятия решений дискриминантным методом созданы математические модели, учитывающие параметры кортизола, адреналина и дофамина в слёзной жидкости в утреннее время и биологического возраста, для пациентов двух сравниваемых групп.

Так, для представителей зрелого возраста с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа с наличием диссоциации биологического возраста и хронологического математическая модель представлена выражением:

$$y_{19}=20,154x_{27}+3,862x_{28}+2,947x_{29}-3,056x_{30}-7,825,$$

где u_{19} – пациенты 45-59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста хронологического;

x_{27} – уровень кортизола в слёзной жидкости в утренние часы;

x_{28} – содержание адреналина в слёзной жидкости в утренние часы;

x_{29} – содержание дофамина в слёзной жидкости в утреннее время;

x_{30} – биологический возраст пациентов.

Для пациентов зрелого возраста с отсутствием диссоциации календарного и биологического возраста и диабетическим осложнением со стороны органа зрения по таким же показателям построена следующая дискриминантная модель:

$$u_{20} = 8,745x_{27} + 5,294x_{28} + 1,342x_{29} - 2,238x_{30} - 4,346,$$

где u_{20} – обследованные лица с ДР при СД 2-го типа без дисбаланса календарного возраста и биологического;

x_{27} – уровень кортизола в слёзной жидкости в утренние часы;

x_{28} – содержание адреналина в слёзной жидкости в утренние часы;

x_{29} – содержание дофамина в слёзной жидкости в утреннее время;

x_{30} – параметр биологического возраста.

Анализ эффективности созданных дискриминантных моделей по содержанию в утреннее время в слёзной жидкости кортизола, адреналина, дофамина и величине биологического возраста в соответствии с расстоянием Махаланобиса выявил ошибочное включение пациентов 45-59 лет с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа в когорту зрелого возраста с отсутствием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста в 13,89%.

Однако ошибочная классификация в когорту представителей с развившейся ДР вследствие СД 2-го типа в зрелом возрасте из числа пациентов с отсутствием диссоциации календарного и биологического возраста с таким же осложнением органа зрения при СД 2-го типа в группу с превышением биологического возраста хронологического, равна 12,45% (табл. 3).

Исходя из высокой безошибочной дифференциации разработанных дискриминантных моделей следует, что они могут использоваться в клинической деятельности при выполнении скрининговых мероприятий, принятых с учётом результатов работы созданных моделей, с достаточной эффективностью. Определение диагностической чувствительности

рассмотренных выше моделей показало, что она равна 0,87, а диагностическая специфичность несколько ниже – 0,85.

Таблица 3

Оценка качества дискриминантных моделей по расстоянию Махаланобиса для скрининга диабетической ретинопатии вследствие сахарного диабета 2-го типа по биологическому возрасту, уровню кортизола, адреналина, дофамина в слезной жидкости в утреннее время

<i>Код признака</i>	<i>Observed</i>	<i>G_1:0</i>	<i>G_2:1</i>
1	G 1:0	3,564	0,968
2	G 1:0	3,927	1,324
3	G 1:0	4,785	2,879
4	G 1:0	8,961	4,585
5	G 1:0	5,726	3,028
6	G 1:0	7,018	3,861
7	G 1:0	8,254	4,227
8	G 1:0	4,027	1,365
9*	G 2:1	7,845	3,844
10	G 2:1	3,672	2,092
11	G 2:1	2,848	2,869
12*	G 2:1	5,119	5,714
13	G 2:1	1,942	4,056
14	G 2:1	1,156	5,963

**Ошибочная классификация пациентов*

Возможность измерять изменения скорости старения с использованием легкодоступных клинических биомаркеров представляет собой мощный инструмент для отслеживания этого явления и оценки клинических вмешательств. Однако этот список более обширный и включает дополнительные биомаркеры, такие как объем форсированного выдоха, сывороточная щелочная фосфатаза, С-реактивный белок и оптическая плотность цитомегаловируса [1].

Расстояние Махаланобиса изначально было разработано как инструмент для классификации субъектов на основе совместного распределения различных переменных. Стоит отметить, что результаты расчета расстояния Махаланобиса представляют собой не просто комбинацию концентраций биомаркеров и его связь с физиологической дисрегуляцией у людей, а связано с более высоким риском развития конкретного клинического исхода [11]. Первый набор включал концентрации аланинаминотрансферазы, альбумина, соотношения альбумин/глобулин, аспаратаминотрансферазы, кальция, С-реактивного белка, гемоглобина, гематокрита, интерлейкина 6, железа и количества эритроцитов. Расстояние

Махаланобиса, рассчитанное на основе этого набора, приводило к относительному риску 1,23 (95% ДИ 0,77-2,00, $P > 0,05$). Второй набор биомаркеров включал концентрацию альбумина в плазме, количество базофилов, соотношение мочевины/креатинин, кальций, холестерин, хлорид, креатинин, билирубин, гематокрит, гемоглобин, остеокальцин, калий, количество эритроцитов и натрия. Расстояние Махаланобиса, рассчитанное на основе этого набора, приводило к относительному риску 1,07 (95% ДИ 0,76-1,50, $P > 0,05$) [11].

Принимая во внимание, что СД 2 типа различается по распространенности и последствиям у мужчин и женщин, при этом женщины с СД 2 типа подвергаются более высокому риску осложнений [12], была изучена связь между расстоянием Махаланобиса и риском СД 2 типа отдельно у мужчин и женщин. Связь расстояния Махаланобиса с риском СД 2 типа была выше у женщин, чем у мужчин. Эти результаты согласуются с выводами Li Q. et al. об ассоциации между СД 2 типа и расстоянием Махаланобиса, рассчитанного по 37 биомаркерам. В их исследовании связь оценивалась в двух когортах: Aging in Chianti и Women's Health and Aging Study. В них связь расстояния Махаланобиса с СД 2 типа была сильнее в когорте Women's Health and Aging Study (OR 1,22, 95% ДИ 1,08-1,39) по сравнению с когортой Aging in Chianti, в которую входили мужчины и женщины (OR 1,12, 95% ДИ 1,00-1,25) [13].

Учитывая, что более высокое расстояние Махаланобиса представляет собой более высокую степень потери гомеостаза, это открытие может означать, что после потери регуляции гомеостаза возникают клинические и биохимические факторы риска СД 2 типа с половым диморфизмом, такие как более высокий процент жира в организме, фетуин-А, белок, секретируемый преимущественно печенью, который регулирует передачу сигналов инсулина, нейротензин, нейропептид, связанный с чувством сытости и перистальтикой кишечника, глобулин [14]. Тот факт, что расстояние Махаланобиса может лучше оценивать риск СД 2 типа у женщин, может иметь патофизиологическое значение, учитывая, что типичные факторы риска недостаточно способны отличить переход от здорового фенотипа к нездоровому. Например, в недавнем исследовании, в котором приняли участие более 90000 женщин, 84% участников перешли от метаболически здорового фенотипа к метаболически нездоровому фенотипу, независимо от категории ИМТ [14].

Заключение. При выполнении скрининговых мероприятий среди представителей с наличием диссоциации между параметрами календарного и биологического возраста с разившейся ДР вследствие СД 2-го типа в зрелом возрасте для поддержки принятия решений

дискриминантным методом созданы математические модели, учитывающие параметры кортизола, адреналина и дофамина в слёзной жидкости в утреннее время и биологического возраста, для пациентов двух сравниваемых групп. Созданные математические модели могут использоваться в клинической деятельности при выполнении скрининговых мероприятий, принятых с учётом результатов работы созданных моделей, с достаточной эффективностью. Определение диагностической чувствительности рассмотренных выше моделей показало, что она равна 0,87, а диагностическая специфичность несколько ниже – 0,85.

Список литературы

1. Gladyshev V.N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell*. 2016;15:594-602. DOI: 10.1111/accel.12480
2. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:E4104-E4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
3. Levine M.E.. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:667-674. DOI: 10.1093/gerona/gls233
4. Belsky D.W.. Life-course longitudinal studies are needed to advance integration of genomics and social epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2018;187:1337-1338. DOI: 10.1093/aje/kwy060
5. Belsky D.W., Caspi A., Arseneault L., et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife*. 2020;9:e54870. DOI: 10.7554/elife.54870
6. Агарков Н.М., Лев И.В., Копылов А.Е. Биологический возраст как фактор риска офтальмологических осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(3):383-392. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-8
7. Лев И.В., Агарков Н.М., Копылов А.Е. Диссоциация биологического возраста и интерлейкинов крови у пациентов 45-59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):170-176. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.4.19

8. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2020
9. Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко. Владивосток: Владивостокский государственный медицинский университет; 2001.
10. Тренева Е.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., и др. Анализ циркадианных ритмов секреции кортизола у мужчин с признаками ускоренного старения и их клинико-организационное значение. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;1:208-219. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-1-213-224
11. Milot E., Morissette-Thomas V., Li Q., et al. Trajectories of physiological dysregulation predicts mortality and health outcomes in a consistent manner across three populations. *Mech Ageing Dev.* 2014;141:56-63. DOI: 10.1016/J.MAD.2014.10.001
12. Gnatiuc L., Herrington W.G., Halsey J., et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:538–546. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
13. Li Q., Wang S., Milot E., et al. Homeostatic dysregulation proceeds in parallel in multiple physiological systems. *Aging Cell.* 2015;14:1103–1112. DOI: 10.1111/ACEL.12402
14. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the nurses' health study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:714–724. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

References

1. Gladyshev V.N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell.* 2016;15:594-602. DOI: 10.1111/accel.12480
2. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E4104-E4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
3. Levine M.E.. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:667-674. DOI: 10.1093/gerona/gls233

4. Belsky D.W.. Life-course longitudinal studies are needed to advance integration of genomics and social epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2018;187:1337-1338. DOI: 10.1093/aje/kwy060
5. Belsky D.W., Caspi A., Arseneault L., et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife.* 2020;9:e54870. DOI: 10.7554/elifesciences.54870
6. Agarkov N.M., Lev I.V., Kopylov A.E. Biologicheskij vozrast kak faktor riska oftal'mologicheskikh oslozhenij pri saharnom diabete 2-go tipa [Biological age as a risk factor for ophthalmic complications in type 2 diabetes mellitus]. *Scientific results of biomedical research [Research Results in Biomedicine].* 2023;9(3):383-392. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-8
7. Lev I.V., Agarkov N.M., Kopylov A.E. Dissociaciya biologicheskogo vozrasta i interlejkinov krovi u pacientov 45-59 let s diabeticheskoj retinopatiej pri saharnom diabete 2-go tipa [Dissociation of biological age and blood interleukins in patients aged 45-59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus]. *Acta Biomedica Scientidica [Acta Biomedica Scientidica].* 2023;8(4):170-176. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.4.19
8. Astakhov Yu.S., Neroev V.V., Shestakova M.V., et al. Klinicheskie rekomendacii «Saharnyj diabet: retinopatiya diabeticheskaya, makulyarnyj otek diabeticheskij» [Clinical recommendations «Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema»]. Moscow: All-Russian public organization «Association of Ophthalmologists»; 2020
9. Markina L.D. Opredelenie biologicheskogo vozrasta cheloveka metodom V.P. Vojtenko [Determination of the biological age of a person by the method of V.P. Voitenko]. Vladivostok: Vladivostok State Medical University; 2001
10. Treneva E.V., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., et al. Analiz cirkadiannyh ritmov sekrecii kortizola u muzhchin s priznakami uskorenogo stareniya i ih kliniko-organizacionnoe znachenie [Analysis of circadian rhythms of cortisol secretion in men with signs of accelerated aging and their clinical and organizational significance]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Modern problems of healthcare and medical statistics].* 2022;1:208-219. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-1-213-224
11. Milot E., Morissette-Thomas V., Li Q., et al. Trajectories of physiological dysregulation predicts mortality and health outcomes in a consistent manner across three populations. *Mech Ageing Dev.* 2014;141:56-63. DOI: 10.1016/J.MAD.2014.10.001
12. Gnani L., Herrington W.G., Halsey J., et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793

adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:538–546. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2.

13. Li Q., Wang S., Milot E., et al. Homeostatic dysregulation proceeds in parallel in multiple physiological systems. *Aging Cell.* 2015;14:1103–1112. DOI: 10.1111/ACEL.12402

14. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the nurses' health study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:714–724. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторе

Серегин Станислав Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, E-mail: seregin.stanislaw2011@yandex.ru, SPIN-код: 9349-0286, ORCID: 0000-0001-9001-8420

Сипливый Геннадий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, E-mail: kurskmed@mail.ru, SPIN-код: 4362-0770, ORCID: 0000-0003-0175-3445

Шульга Леонид Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры охраны труда и окружающей среды ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, E-mail: otios@mail.ru, SPIN-код: 8436-2796, ORCID: 0000-0002-6793-7362

Якунченко Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, E-mail: info@bsu.edu.ru, SPIN-код: 1150-0568, ORCID: 0000-0002-4031-6267

Кныш Ольга Анатольевна – аспирант направления подготовки фотоника, приборостроение, оптические и биотехнические системы и технологии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, E-mail: sflist@gmail.com, SPIN-код: 9518-6150, ORCID: 0000-0001-6150-1683

Information about authors

Stanislav P. Seregin – MD, Professor, Head of the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, 305040, Kursk, 50 years of October str., 94, E-mail: seregin.stanislaw2011@yandex.ru, SPIN-код: 9349-0286, ORCID: 0000-0001-9001-8420

Gennady V. Siplivy – MD, Professor of the Department of Urology, Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Karl Marx str., 3, E-mail: kurskmed@mail.ru, SPIN-код: 4362-0770, ORCID: 0000-0003-0175-3445

Leonid Vasilyevich Shulga – MD, Professor of the Department of Labor Protection and the Environment, Southwest State University, 305040, Kursk, 50 years of October str, 94, E-mail: otios@mail.ru, SPIN-код: 8436-2796, ORCID: 0000-0002-6793-7362

Yakunchenko Tatyana Igorevna – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies, Belgorod State National Research University, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, E-mail: info@bsu.edu.ru, SPIN-код: 1150-0568, ORCID: 0000-0002-4031-6267

Olga A. Knysh – postgraduate student in the field of photonics, instrumentation, optical and biotechnical systems and Technologies, Southwest State University, 305040, Kursk, 50 years of October, 94, E-mail: sfilist@gmail.com, SPIN-код: 9518-6150, ORCID: 0000-0001-6150-1683

Статья получена: 05.08.2024 г.
Принята к публикации: 20.12.2024 г.