

## ДИССОЦИАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ 45–59 ЛЕТ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Лев И.В.<sup>1</sup>,  
Агарков Н.М.<sup>2,3</sup>,  
Копылов А.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» (305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, Россия)

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Агарков Николай Михайлович**,  
e-mail: vitalaxen@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Развитию диабетической ретинопатии способствуют иммунологические факторы, такие как интерлейкины (IL) и хемокины. Однако анализ интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, имеющих ускорение биологического возраста, до настоящего времени в публикациях не представлен.

**Цель исследования.** Изучение содержания интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, имеющих превышение биологического возраста над хронологическим.

**Материалы и методы.** В клинических условиях обследован 241 пациент 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, среди которых выявлено превышение биологического возраста над хронологическим у 148 пациентов, у 51 пациента – соответствие биологического и хронологического возраста. У всех пациентов изучено содержание интерлейкинов в крови иммуноферментным анализом.

**Результаты.** Концентрация интерлейкинов крови у пациентов, имеющих превышение биологического возраста над хронологическим, по сравнению с пациентами 45–59 лет с соответствием биологического и хронологического возраста статистически значимо различалась по большинству интерлейкинов крови и особенно по IL-6, концентрация которого составляла  $20,8 \pm 1,2$  пг/мл против  $3,9 \pm 0,6$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Значительно повышенными среди пациентов с превышением биологического возраста над хронологическим были IL-13, IL-17, концентрация которых составила соответственно  $2,1 \pm 0,4$  и  $16,5 \pm 0,6$  пг/мл против  $0,5 \pm 0,2$  и  $7,9 \pm 0,7$  пг/мл в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Напротив, уровни IL-4 и IL-10 были выше у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа с соответствием биологического и хронологического возраста.

**Заключение.** IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4 и IL-10 могут служить маркерами диссоциации биологического возраста у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа.

**Ключевые слова:** биологический возраст, хронологический возраст, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, интерлейкины крови, зрелый возраст

Статья поступила: 13.04.2023

Статья принята: 18.09.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

**Для цитирования:** 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

## DISSOCIATION OF BIOLOGICAL AGE AND BLOOD INTERLEUKINS IN PATIENTS AGED 45–59 YEARS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Lev I.V.<sup>1</sup>,  
Agarkov N.M.<sup>2,3</sup>,  
Kopylov A.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tambov Branch of the S. Fyodorov  
Eye Microsurgery Federal State Institution  
(Rasskazovskoe Highway 1, Tambov 392000,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> South-Western State University  
(50 let Oktyabrya str. 94, Kursk 305040,  
Russian Federation)

<sup>3</sup> Belgorod State National Research  
University (Pobedy str. 85, Belgorod 308015,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Nikolay M. Agarkov,**  
e-mail: vitalaxen@mail.ru

### ABSTRACT

**Background.** The development of diabetic retinopathy is favoured by immunological factors such as interleukins (IL) and chemokines. However, analysis of blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus, who have biological age acceleration, has not yet been presented in publications.

**The aim of the research.** To study the content of blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus, who have an excess of biological age over chronological age.

**Materials and methods.** 241 patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus were examined in a clinical setting. Biological age acceleration over chronological age was found in 148 patients, biological and chronological age concordance in 51 patients. The content of interleukins in the blood was studied in all patients using an enzyme-linked immunoassay.

**Results.** The concentration of blood interleukins in patients with biological age exceeding chronological, compared with patients aged 45–59 years with concordance of biological and chronological age, was statistically significantly different for most blood interleukins and especially for IL-6, the concentration of which was  $20.8 \pm 1.2$  pg/ml versus  $3.9 \pm 0.6$  pg/ml, respectively ( $p < 0.001$ ). IL-13, IL-17 were significantly increased among patients with biological age acceleration over chronological; their concentrations were  $2.1 \pm 0.4$  and  $16.5 \pm 0.6$  pg/ml versus  $0.5 \pm 0.2$  and  $7.9 \pm 0.7$  pg/ml in the comparison group ( $p < 0.001$ ). In contrast, IL-4 and IL-10 levels were higher in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus and with concordance of biological and chronological age.

**Conclusion.** IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4 and IL-10 may serve as markers of biological age dissociation in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** biological age, chronological age, diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, blood interleukins, adulthood

Received: 13.04.2023  
Accepted: 18.09.2023  
Published: 28.09.2023

**For citation:** Lev I.V., Agarkov N.M., Kopylov A.E. Dissociation of biological age and blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 170-176. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.19

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая ретинопатия (ДР) считается одним из основных осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа, увеличение частоты которой происходит одновременно с ростом заболеваемости СД 2-го типа [1]. По данным Международной федерации диабета, в мире число пациентов с СД достигло 463 млн, и к 2045 г. ожидается увеличение контингента больных до 700 млн с доминированием лиц с СД 2-го типа [2, 3]. В нашей стране неуклонно повышается, достигнув 3148,5 случая на 100 тыс. населения. ДР при СД 2-го типа приводит к потере зрения и остаётся серьёзной причиной ухудшения бытовой и социальной повседневной активности пациентов, а также качества жизни [4, 5]. Прогрессирование ДР и снижение функциональной активности пациентов происходят на фоне постоянной гипергликемии и инсулинорезистентности, вызывающих нейродегенеративные процессы и повышающих инфламэйджинг [6–8].

Исследования, касающиеся изменения системных интерлейкинов (IL) у пациентов с ДР при СД 2-го типа как с физиологическим, так и с ускоренным вариантом старения, непоследовательны и неоднозначны. В некоторых публикациях сообщается об участии IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ) в процессе старения пациентов с СД и ДР и другой соматической патологией без дифференциации вариантов старения [9, 10]. Другие же системные интерлейкины при рассмотрении процессов преждевременного старения при обсуждаемом офтальмологическом осложнении СД 2-го типа, как правило, не анализируются, хотя показана корреляция СД 2-го типа с увеличением биологического возраста по сравнению с хронологическим, отражающим ускоренное старение [11]. В связи с этим актуальным является изучение широкого спектра системных интерлейкинов у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с преждевременным старением.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа с превышением биологического возраста над хронологическим.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены среди 241 пациента 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа в Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России в 2020–2021 гг. Диагностика СД 2-го типа и ДР осуществлялись по результатам комплексного лабораторного и инструментального обследования пациентов и с учётом критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический» [12].

Верификация диагноза ДР подтверждена данными комплексного офтальмологического обследования, включающего: оптическую когерентную томографию (OCT HS-100, Canon Medical, Япония), флуоресцентную ангиографию (Spectralis HRA + OCT, Heidelberg Engineering Inc., Германия), импульсную доплерографию (Voluson 730 Pro, General Electric Healthcare, США), определение остроты зрения без коррекции и максимальной корригированной остроты зрения. Среди включённых в исследование 96 пациентов имели непролиферативную стадию или форму ДР, 78 человек – препролиферативную стадию ДР и 67 человек – пролиферативную стадию ДР. По сопутствующей патологии сравниваемые группы не имели статистически значимых различий. Ведущими сопутствующими заболеваниями среди пациентов с совпадением параметров биологического и календарного возрастов и в группе с диссоциацией календарного и биологического возрастов выступали артериальная гипертензия ( $34,3 \pm 3,2\%$  и  $38,5 \pm 3,0\%$  соответственно;  $p > 0,05$ ), болезни органов дыхания ( $18,6 \pm 1,9\%$  и  $20,3 \pm 2,1\%$  соответственно). Реже встречались мочекаменная болезнь почек ( $13,2 \pm 1,6\%$  и  $10,9 \pm 1,8\%$  соответственно), болезни опорно-двигательной системы ( $14,8 \pm 2,2\%$  и  $12,4 \pm 2,0\%$  соответственно). Индекс полиморбидности в сравниваемых группах составлял  $2,9 \pm 0,5$  и  $3,1 \pm 0,6$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Информация о сопутствующей патологии получена из официальной медицинской документации. Пациенты сопоставляемых групп статистически значимо не различались также по продолжительности СД 2-го типа.

Среди 241 обследованного пациента 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа проводилось определение биологического возраста по методике В.П. Войтенко и соавт. [13] с учётом гендерной принадлежности. При определении биологического возраста по методике В.П. Войтенко и соавт. [13] определялись и использовались следующие показатели: масса тела (МТ), систолическое (АДС) и диастолическое (АДД) артериальное давление, пульсовое артериальное давление (АДП), пробы Штанге (ЗДВ), статической балансировки (СБ) и самооценка здоровья (СОЗ), – по которым с использованием соответствующих формул для мужчин ( $BV = 26,985 + 0,125 \times \text{АДС} - 0,149 \times \text{ЗДВ} + 0,723 \times \text{СОЗ} - 0,151 \times \text{СБ}$ ) и женщин ( $BV = -1,463 + 0,415 \times \text{АДП} + 0,248 \times \text{МТ} + 0,694 \times \text{СОЗ} - 0,14 \times \text{СБ}$ ) рассчитывался биологический возраст. Должный биологический возраст (ДБВ) рассчитывался по формуле: у женщин  $\text{ДБВ} = 0,581 \times \text{КВ} + 17,24$ ; у мужчин  $\text{ДБВ} = 0,694 \times \text{КВ} + 18,56$ , где КВ – календарный возраст. Коэффициент скорости старения определялся по формуле:  $\text{БВ}/\text{ДБВ}$ .

Под биологическим возрастом понимался уровень развития, изменения или износа структуры либо функции элемента организма, функциональной системы, организма в целом, выраженный в единице времени [14]. Считается, что биологический возраст коррелирует с преждевременным (ускоренным) старением [15–17], и поэтому превышение биологического возраста над величиной календарного (хронологического) рассматривалось нами в данной работе в качестве интегрального показателя преждевременного (ускоренного) старения пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.

На основании разницы между биологическим и хронологическим (паспортным) возрастом устанавливался вариант старения: физиологический – при разнице между биологическим и хронологическим возрастом в диапазоне от  $-2,9$  до  $+2,9$  года, ускоренный (преждевременный) – при разнице между биологическим и хронологическим возрастом в диапазоне более чем 3 лет [14]. С учётом этого среди обследованного 241 пациента был выделен 51 пациент с физиологическим старением и 148 пациентов с ускоренным, у которых в соответствии с целью исследования выполнено изучение системного интерлейкинового профиля по единой методике. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по сопутствующим соматическим заболеваниям, которые находились в стадии компенсации и не могли исказить результаты настоящего исследования.

Содержание интерлейкинов в плазме крови определялось иммуноферментным анализом с применением наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Забор крови производился до проведения процедур и приёма лекарственных препаратов в утренние часы натощак. В плазме крови определяли содержание IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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 учётом принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и получения письменного информированного согласия пациентов (протокол № 148-Э от 09.02.2022).

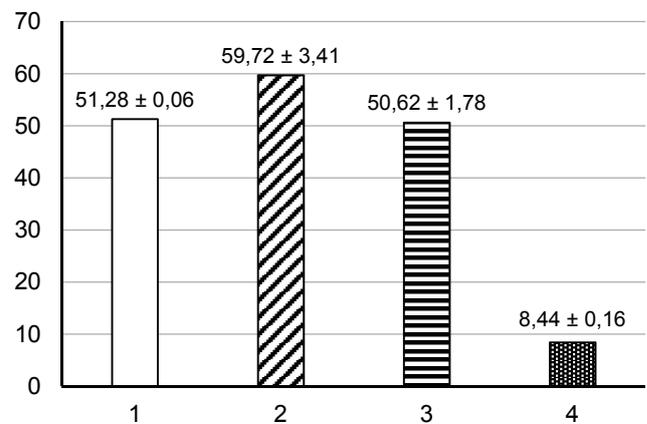
При статистической обработке применялась программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и использовался непараметрический критерий  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя величина хронологического возраста в обследованной когорте пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа составила  $51,28 \pm 2,06$  года (рис. 1), а биологический возраст данной же группы составил  $59,72 \pm 3,41$  года и статистически значимо отличался от хронологического возраста ( $p < 0,01$ ), превышая величину последнего на  $8,44 \pm 0,16$  года. Это, наряду с другими характеристиками и критериями биологического возраста, свидетельствует о преждевременном старении пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.

Преждевременное старение пациентов зрелого возраста с ДР при СД 2-го типа подтверждается и другими критериями, отражающими биологический возраст обследованной категории лиц. В частности, биологический возраст статистически значимо превышал должный биологический возраст, а разница между биологическим и должным биологическим возрастом составила  $+9,11 \pm 0,69$  года, и тот факт, что вышеназванная разница оказалась более 5 лет, указывает, в соответствии с принятой градацией, на ускоренное старение пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа. Утверждение о преждевременном старении пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа базируется также и на величине коэффициента скорости старения, достигшего  $1,18 \pm 0,02$ .

Превышение биологического возраста календарного, отражающее преждевременное старение, установлено в 61,41 случая на 100 обследованных пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.



**РИС. 1.**

Соотношение календарного и биологического возраста у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа ( $M \pm m$ , годы): 1 – календарный возраст; 2 – биологический возраст; 3 – должный биологический возраст; 4 – разница между биологическим и хронологическим возрастом

**FIG. 1.**

The ratio of calendar and biological age in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus ( $M \pm m$ , years): 1 – chronological age; 2 – biological age; 3 – proper biological age; 4 – the difference between biological and chronological age

Соответствие календарного и биологического возраста в этой же группе наблюдалось в 21,16 случая на 100 обследованных, что указывает на частоту нормального или физиологического старения, а превышение календарного возраста над биологическим – в 17,43 случая на 100 обследованных, что свидетельствует о замедлении старения.

Следовательно, СД 2-го типа и ДР способствуют ускорению старения большинства пациентов 45–59 лет, реализуемого на клеточном уровне патофизиологическими метаболическими процессами, возникающими вследствие гипергликемии и инсулинорезистентности. Другой причиной ускоренного старения пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа могут служить изменения системного интерлейкинового профиля, установленные нами в ходе исследования (табл. 1).

Среди пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над календарным установлены более высокие уровни большинства системных провоспалительных интерлейкинов относительно пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с соответствием биологического и календарного возрастов. Так, ускорение биологического возраста сопровождается увеличением IL-1 $\alpha$ , IL-3, IL-5, IL-8, IL-13, IL-17. Многократное повышение экспрессии у пациентов с превышением биологического возраста над календарным характерно для провоспалительного IL-6.

ТАБЛИЦА 1

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ 45–59 ЛЕТ С ДР ПРИ СД 2-ГО ТИПА С ПРЕВЫШЕНИЕМ И СООТВЕТСТВИЕМ ПАРАМЕТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО И КАЛЕНДАРНОГО ВОЗРАСТОВ ( $M \pm m$ , ПГ/МЛ)

TABLE 1

LEVELS OF INTERLEUKINS IN THE BLOOD OF PATIENTS AGED 45–59 YEARS WITH WITH DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH ACCELERATION AND CONCORDANCE OF PARAMETERS OF BIOLOGICAL AND CHRONOLOGICAL AGE ( $M \pm m$ , PG/ML)

| Интерлейкины крови | Пациенты с совпадением биологического и календарного возрастов | Пациенты с несовпадением биологического и календарного возрастов | <i>p</i> |
|--------------------|--|--|----------|
| IL-1 $\alpha$      | 17,2 $\pm$ 0,6   | 20,8 $\pm$ 0,7   | < 0,05   |
| IL-1 $\beta$       | 13,4 $\pm$ 0,9   | 14,6 $\pm$ 0,7   | > 0,05   |
| IL-2               | 2,6 $\pm$ 0,4  | 3,1 $\pm$ 0,5  | > 0,05   |
| IL-3               | 3,3 $\pm$ 0,4  | 5,8 $\pm$ 0,4  | < 0,01   |
| IL-4               | 4,2 $\pm$ 0,4  | 2,0 $\pm$ 0,3  | < 0,001  |
| IL-5               | 3,6 $\pm$ 0,2  | 6,2 $\pm$ 0,5  | < 0,001  |
| IL-6               | 3,9 $\pm$ 0,6  | 20,8 $\pm$ 1,2   | < 0,001  |
| IL-7               | 4,8 $\pm$ 0,4  | 6,0 $\pm$ 0,5  | > 0,05   |
| IL-8               | 5,6 $\pm$ 0,7  | 11,5 $\pm$ 0,8   | < 0,001  |
| IL-9               | 8,7 $\pm$ 0,6  | 10,0 $\pm$ 0,7   | > 0,05   |
| IL-10              | 17,4 $\pm$ 0,7   | 6,2 $\pm$ 0,6  | < 0,001  |
| IL-13              | 0,5 $\pm$ 0,2  | 2,1 $\pm$ 0,4  | < 0,001  |
| IL-17              | 7,9 $\pm$ 0,7  | 16,5 $\pm$ 0,6   | < 0,001  |

Однако среди провоспалительных интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над календарным отмечалось статистически значимое снижение как IL-4, так и IL-10 по сравнению с пациентами 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с совпадением календарного и биологического возрастов.

Ускорение биологического возраста у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа не оказало статистически значимого влияния на уровень IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-17, содержание которых было практически эквивалентным в обеих клинических группах ( $p > 0,05$ ).

Рассмотренные результаты позволяют утверждать о повышении провоспалительной активности системных интерлейкинов и угнетении провоспалительной активности у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением, вызванной превышением биологического возраста над календарным, то есть вследствие преждевременного старения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Связанное со старением воспаление в условиях систематической (хронической) гипергликемии вызывает активацию провоспалительных цитокинов [18]. В плазме крови у пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа и ДР существенно повышается содержание провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами с аналогичной патологией зрелого возраста [1]. Отмечается, что уровни провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 в крови связаны с процессом

старения, апоптозом, особенно у пациентов с СД 2-го типа и ДР [9, 19]. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 и интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), являются основными факторами иммунного воспаления при ДР у пожилых пациентов с СД 2-го типа. Повышенные концентрации TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$  были обнаружены не только в плазме крови пожилых пациентов с ДР при СД 2-го типа, но и в водянистой влаге и стекловидном теле, а их изменение может быть связано с тяжестью ДР [1]. При этом концентрация TNF- $\alpha$  у пациентов с ДР при СД 2-го типа значительно отличается от таковой у здоровых людей [1]. Показан вклад IL-1 $\beta$  в развитие ДР, уровень которого повышен в сыворотке крови и водянистой влаге [20]. Однако в настоящем исследовании у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста календарного не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-1 $\beta$ , а имелась лишь тенденция к увеличению в плазме крови.

Ведущая роль в развитии такого офтальмологического осложнения СД 2-го типа, как ДР, по мнению исследователей [21], принадлежит IL-6. Показано также, что старение человека сопровождается 2–4-кратным увеличением в крови IL-6 [10], который может проявлять как провоспалительные свойства, стимулируя выработку антител и индуцируя острый воспалительный процесс, так и противовоспалительные, блокируя синтез воспалительных цитокинов [10]. Приоритетное значение IL-6 в ускоренном старении пациентов с ДР при СД 2-го типа 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 не только способствовать ускоренно-

му старению, но и выступать фактором риска снижения функционального резерва иммунной системы и развития ограничений жизнедеятельности [9, 10]. Кроме того, более высокие уровни IL-6 у пожилых людей можно рассматривать как маркеры возраст-ассоциированных заболеваний, сопряжённых с ускоренным старением.

Помимо установленного многократного повышения в плазме крови IL-6 у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста календарного 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 ДР при СД 2-го типа. Однако остаётся неясным, играют ли воспалительные интерлейкины причинную роль в патологическом процессе ускоренного старения или действуют как медиаторы [9]. Ранее выполненные исследования показали, что более высокие уровни воспалительных цитокинов связаны с различными проявлениями старения человека, но эти результаты оказались непоследовательными, а выводы неоднозначными [19]. Установлены различия в содержании IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 у пациентов с СД 2-го типа и ДР по сравнению с другими соматическими заболеваниями.

Преждевременное старение организма человека может быть вызвано снижением IL-10 в плазме крови при имеющейся резистентности к инсулину [7], в том числе установленное нами и у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над хронологическим. Именно снижение IL-10 среди противовоспалительных интерлейкинов на системном уровне оказалось более существенным у пациентов с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением. IL-10, вырабатываемый в основном макрофагами, отвечает за подавление провоспалительного ответа и предотвращает воспаление, а также высвобождение и активность воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [6]. Напротив, нами обнаружен более низкий уровень IL-10 в плазме крови пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с диссоциацией биологического и календарного возрастов, то есть с ускоренным (с преждевременным) старением. Одновременно в указанной группе более низкой являлась и концентрация другого противовоспалительного IL-4, угнетение продукции которого было меньшим, чем IL-10. В экспериментальном исследовании показано, что IL-10 предотвращает связанные со старением воспаление и резистентность к инсулину. Согласно данному исследованию, противовоспалительный IL-10 играет потенциальную терапевтическую роль в профилактике преждевременного старения и лечении опосредованной старением резистентности к инсулину и способствует снижению повышенных уровней циркулирующих в крови воспалительных интерлейкинов у пожилых людей на фоне процессов старения.

О влиянии других системных интерлейкинов на старение человека, в том числе пациентов с ДР при СД 2-го типа, сведения крайне ограничены, а некоторые результаты получены на относительно небольшой выборке пациентов, объём которой не был репрезентативным [6, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов 45–59 лет, страдающих ДР при СД 2-го типа, с превышением биологического возраста над календарным, то есть ускоренное старение встречается более чем в половине случаев. Пациенты с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением характеризуются статистически значимыми различиями концентрации в плазме крови большинства изученных системных интерлейкинов. У пациентов с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением по сравнению с пациентами с ДР при СД 2-го типа с физиологическим старением выявлено статистически значимое 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 ДР при СД 2-го типа, а вышеназванные системные интерлейкины можно использовать в качестве иммунологических предикторов ускоренного старения у таких пациентов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019; 22(2S): 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(2S): 4-61. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12208
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: Клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24(3): 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(3): 204-221. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm12759
4. Агарков Н.М., Лев И.В., Таныгин М.О., Коровин Е.Н. Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022; 8(4): 516-523. [Agarkov NM, Lev IV, Tanygin MO, Korovin EN. Social functional activity of patients with diabetic retinopathy. *Research Results in Biomedicine*. 2022; 8(4): 516-523. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-09
5. Агарков Н.М., Лев И.В., Османов Р.Э. Влияние сочетанной диабетической ретинопатии и катаракты на инструментальную

функциональную активность пациентов. *Успехи геронтологии*. 2022; 35(3): 413-417. [Agarkov NM, Lev IV, Osmanov RE. Effect of combined diabetic retinopathy and cataract on instrumental functional activity of patients. *Uspexhi gerontologii*. 2022; 35(3): 413-417. (In Russ.)]. doi: 10.34922/ae.2022.35.3.013

6. Levine ME, Harrati A, Crimmins EM. Predictors and implications of accelerated cognitive aging. *Biodemography Soc Biol*. 2018; 64(2): 83-101. doi: 10.1080/19485565.2018.1552513

7. Liu Z, Kuo PL, Horvath S, Crimmins E, Ferrucci L, Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15(12): e1002718. doi: 10.1371/journal.pmed.1002718

8. Ahmed MH, Awadalla H, Osman M, Tahir H, Almobarak AO. Ethnicity and diabetes complications in Sudanese population: The need for further genetic population testing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 430-433. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.017

9. Wennberg AM, Hagen CE, Machulda MM, Knopman DS, Petersen RC, Mielke MM. The cross-sectional and longitudinal associations between IL-6, IL-10, and TNF $\alpha$  and cognitive outcomes in the Mayo Clinic study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(8): 1289-1295. doi: 10.1093/gerona/gly217

10. Kurowska A, Bodys-Cupak I, Staszkiwicz M, Szklarczyk J, Zalewska-Puchała J, Kliś-Kalinowska A, et al. Interleukin-6 and melatonin as predictors of cognitive, emotional and functional ageing of older people. *Int J of Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3623. doi: 10.3390/ijerph17103623

11. Bauer N, Maisuls I, Pereira A, Reinhardt D, Erapanedi R, Kirschnick N, et al. Genetically encoded dual fluorophore reporters for graded oxygen-sensing in light microscopy. *Biosens Bioelectron*. 2023; 221: 114917. doi: 10.1016/j.bios.2022.114917

12. Астахов Ю.С., Тургель В.А. Телемедицина в офтальмологии. Часть 1. Общая телеофтальмология. *Офтальмологические ведомости*. 2020; 13(1): 43-52. [Astakhov YS, Turgel VA. Telemedicine in ophthalmology. Part 1. Common teleophthalmology. *Ophthalmology Reports*. 2020; 13(1): 43-52. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV19112

13. Маркина Л.Д. *Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко*. Владивосток: Владивостокский государственный медицинский университет; 2001. [Markina LD. *Determining a person's biological age using V.P. Voitenko's method*. Vladivostok; 2001. (In Russ.)].

14. Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(3): 341-349. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.001

15. Wu JW, Yaqub A, Ma Y, Koudstaal W, Hofman A, Ikram MA, et al. Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 15929. doi: 10.1038/s41598-021-95425-5

16. Дубашевский Р.А. Биологический возраст и темпы старения людей старческой группы и долгожителей с полиморбидностью. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2019; 5-4: 49-52. [Dubashevsky RA. Biological age and rate of aging of people of the senile group and centenarians with multimorbidity. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019; 5-4: 49-52. (In Russ.)].

17. Глазкова П.А., Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Глазков А.А., Загаров С.С., Ковалева Ю.А., и др. Балльная оценка тяжести функционального поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021; 16(3): 18-24. [Glazkova PA, Babenko AYU, Kononova YuA, Glazkov AA, Zagarov SS, Kovaleva YuA, et al. Scale for scoring the severity of functional impairment of the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021; 16(3): 18-24. (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255\_2021\_16\_3\_18

18. Dagdeviren S, Jung DY, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, Patel PR, et al. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB J*. 2017; 31(2): 701-710. doi: 10.1096/fj.201600832R

19. Keegan AP, Paris D, Luis CA, Abdullah L, Ait-Ghezala G, Beaulieu-Abdelahad D, et al. Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: Preliminary findings. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33(2): 358-363. doi: 10.1002/gps.4752

20. Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, Natoli R, Fernando N. IL-1 family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1618. doi: 10.3389/fimmu.2019.01618

21. Rusnak S, Vrzalova J, Sobotova M, Hecova L, Ricarova R, Topolcan O. The measurement of intraocular biomarkers in various stages of proliferative diabetic retinopathy using multiplex xMAP technology. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 424783. doi: 10.1155/2015/424783

#### Сведения об авторах

**Лев Инна Валерьевна** – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая I офтальмологическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mihina.inna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>

**Агарков Николай Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения», ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: vitalaxen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

**Копылов Андрей Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерного рефракционного центра, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>

#### Information about the authors

**Inna V. Lev** – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the Ophthalmological Unit No. 1, Tambov Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mihina.inna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>

**Nikolay M. Agarkov** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Biomedical Engineering, South-Western State University; Senior Research Officer at the Laboratory "Aging problems", Belgorod State National Research University, e-mail: vitalaxen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

**Andrey N. Kopylov** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of the Laser Refraction Center, Tambov Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>