

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-203-211>

Биомаркеры старения.

Часть 1. Общее состояние проблемы и подходы к оценке биологического возраста

М.В. Зуева[✉], В.И. Котелин, Н.В. Нероева, Н.Б. Чеснокова, А.Н. Журавлева, Н.В. Балацкая, М.В. Рябина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Учитывая гетерогенность процесса старения, его неоднородность для различных тканей, органов и систем человека и значительные различия в темпах старения между людьми, объективное представление о биологическом возрасте — индивидуальных темпах старения имеет большое клиническое значение. Выявление надежных биомаркеров, способных прогнозировать профиль старения и риск развития возрастной патологии может играть ключевую роль для профилактики ускоренного старения, геропротекторной терапии и своевременной диагностики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время разработан широкий спектр биомаркеров старения на клеточном, органном и молекулярном уровнях. На основе этих биомаркеров предложены модели «биологических часов» (фенотипические, эпигенетические, иммунные, метаболические и многие другие), которые с различной степенью точности позволяют определять биологический возраст человека и риски заболеваний конкретных органов и систем. Комбинации биомаркеров разных типов могут применяться для оценки потенциала здоровья и здорового долголетия у человека и являться объективными критериями эффективности геропротекторных стратегий при испытаниях новых методов и технологий. Однако к биомаркерам старения сегодня предъявляются очень высокие требования, которым, к сожалению, пока не полностью соответствуют предложенные маркеры и модели. Большинство современных биомаркеров отражает изменения, которые являются следствием старения, но не его причиной, что в свою очередь ограничивает точность биологических часов и их клиническую значимость. Это обуславливает актуальность разработки новых, доступных, неинвазивных, чувствительных к возрастным изменениям и надежных биомаркеров старения, которые будут полезны для раннего предупреждения возрастных заболеваний. В этой части обзора представлен краткий экскурс в состояние проблемы прогнозирования биологического возраста и описание подходов к моделям биологических часов. Вторая часть обзора будет посвящена маркерам нормального и патологического старения сетчатки и проблеме прогнозирования возраст-ассоциированной патологии зрительной системы. Фундаментальные знания о прогнозировании биологического возраста могут быть применены для перспективных исследований в офтальмологии, в частности с целью разработки биомаркеров старения сетчатки.

Ключевые слова: нормальное и патологическое старение; возраст-ассоциированные заболевания; биомаркеры старения; биологические часы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Журавлева А.Н., Балацкая Н.В., Рябина М.В. Биомаркеры старения. Часть 1. Общее состояние проблемы и подходы к оценке биологического возраста. Российский офтальмологический журнал. 2026; 19 (2): 203–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-203-211>

Biomarkers of aging.

Part 1. General state of the problem and approaches to assessing biological age

Marina V. Zueva✉, Vladislav I. Kotelin, Natalia V. Neroeva, Natalia B. Chesnokova, Anastasia N. Zhuravleva, Natalia V. Balatskaya, Marina V. Ryabina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya, Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

Given the heterogeneity of the aging process for various tissues, organs and systems of a person and significant differences in the rate of aging between people, an objective idea of the biological age — individual rates of aging is of great clinical importance. Identification of reliable biomarkers capable of predicting the aging profile and the risk of developing age-related pathology can play a key role in the prevention of accelerated aging, geroprotective therapy and timely diagnosis and treatment of age-associated diseases. By now, a wide range of biomarkers of aging has been developed at the cellular, organ and molecular levels. Based on these biomarkers, models of “biological clocks” (phenotypic, epigenetic, immune, metabolic and many others) have been proposed, which, with varying degrees of accuracy, make it possible to determine a person’s biological age and the risks of diseases of specific organs and systems. Combinations of different types of biomarkers can be used to assess the potential for health and healthy longevity in humans and serve as objective criteria for the effectiveness of geroprotective strategies when testing new methods and technologies. However, today very high demands are placed on biomarkers of aging, which, unfortunately, the proposed markers and models do not yet fully meet. It is noted that since most modern biomarkers reflect changes that are a consequence of aging, but not its cause, which in turn limits the accuracy of the biological clock and its clinical significance. This determines the relevance of the development of new, accessible, non-invasive, sensitive to age-related changes and “reliable” biomarkers of aging, which will be useful for the early prevention of age-related diseases. This part of the review provides a brief excursion into the state of the problem of predicting biological age and a description of approaches to biological clock models. The second part of the review will be devoted to markers of normal and pathological aging of the retina and the problem of predicting age-associated pathology of the visual system. The fundamental knowledge about biological age can be applied to promising research in ophthalmology, in particular with the aim of developing new biomarkers of retinal aging.

Keywords: normal and pathological aging; age-related diseases; biomarkers of aging; biological clock

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Zhuravleva A.N., Balatskaya N.V., Ryabina M.V. Biomarkers of aging. Part 1. General state of the problem and approaches to assessing biological age. Russian ophthalmological journal. 2026; 19 (2): 203-11 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-203-211>

Хронологический и биологический возраст. Увеличение продолжительности жизни и связанное с этим общее старение населения повышает распространенность связанных с возрастом хронических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы и нейродегенеративных расстройств, и приводит к снижению качества жизни пожилых людей. Возрастные нейродегенеративные заболевания включают ряд патологий, в том числе приводящих к деменции, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), и инвалидизирующие заболевания зрительной системы, включая глаукому и возрастную макулярную дегенерацию (ВМД). Достижение здорового долголетия человека и, в частности, здорового старения зрительной системы остается сложной задачей и актуальным направлением исследований.

Учитывая, что от скорости, с которой стареет человек, зависит риск развития связанных с возрастом хронических заболеваний, контроль биомаркеров старения критически важен для своевременного выявления этого риска и предотвращения развития возрастной патологии. При разработке биомаркеров старения в качестве основы используют хронологический возраст здорового человека. Разница между

биологическим и хронологическим возрастом («прогнозируемый возрастной разрыв») может указывать на индивидуальную скорость старения человека. Положительный возрастной разрыв (биологический возраст минус хронологический) будет говорить об ускоренном темпе старения, а отрицательный — о более медленном старении у конкретного человека (цит. по [1]). Понятие «биомаркер старения» было предложено, как биологический признак, который позволяет прогнозировать ухудшение функциональных возможностей человека и определять индивидуальный риск развития патологии, связанной со старением [1–3]. Повышение уровня знаний о биомаркерах нормального и патологического старения, выявление признаков, прогнозирующих развитие у человека возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки, необходимо для своевременного назначения геропротективной терапии и профилактики потери зрения вследствие возрастных дегенеративных заболеваний.

Старение сопровождается снижением способности физиологических систем реагировать на стрессоры среды, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других хронических состояний [4]. Хронологический возраст считается одним из наиболее важных

факторов риска развития ССЗ, поэтому профилактику ССЗ считают основополагающей для поддержания здорового старения человека. Американская кардиологическая ассоциация в 2010 г. представила «Life's Simple 7» (LS7), в котором обозначены ключевые цели профилактических мероприятий для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы [5]. Они включали физическую активность, отказ от курения, контроль качества питания, индекса массы тела, уровня глюкозы в крови натощак, холестерина и артериального давления. Установлена отрицательная корреляция между показателями LS7 и ускорением эпигенетического старения. В 2022 г. эта концепция была дополнена в «Life's Essential 8» (LE8) восьмым элементом: здоровым сном [6, 7]. Принималось во внимание, что старение связано с увеличением латентности и «хрупкости» сна [8], что нарушение сна негативно влияет на морфологию и функцию дендритных шипиков и синаптическую пластичность [9], а также другие показатели, демонстрирующие значительное влияние качества сна на профиль старения человека.

Важно отметить, что не только старение способствует возникновению и развитию связанных с возрастом заболеваний [10], но и возрастные заболевания также могут ускорять старение [11]. R. Zhang и соавт. [11] впервые показали связь между баллами LE8 и биологическим старением: в большой когорте участников (11 729 человек) различного возраста (от 20 лет и старше) биологическое старение оценивалось по показателям фенотипического возраста (PhenoAge), ускорения фенотипического старения (PhenoAgeAccel), биологического возраста и ускорения биологического старения (BioAgeAccel). Биологическое старение оценивают различными способами и с использованием различных модальностей. Фенотипический и биологический возраст, рассчитанные на основе клинически наблюдаемых данных, считаются более надежными предикторами результатов старения. Показатели «ускоренный фенотипический возраст» и «ускоренный биологический возраст» помогают количественно определять разницу биологического и фенотипического возраста с хронологическим возрастом. В поперечном исследовании [11] было показано, что наиболее высокие баллы LE8 связаны с более низким фенотипическим и биологическим возрастом, PhenoAgeAccel и BioAgeAccel.

В отчете ВОЗ о старении и здоровье была предложена новая концепция здорового старения как процесса развития и поддержания функциональных способностей, которые обеспечивают благополучие в пожилом возрасте [12]. Предложено новое понятие «внутренней емкости» (intrinsic capacity, IC), как сочетание физических и умственных способностей человека и его энергетического потенциала (витальность), которые определяются как «связанные со здоровьем атрибуты, позволяющие людям быть и делать то, что они имеют основания ценить» [13–15]. IC характеризует функциональную способность человека при его взаимодействии с факторами окружающей среды: пожилые люди могут достичь более высокого качества жизни в преклонном возрасте, если они сохраняют свое здоровье и находятся в подходящей среде. J. Wang и соавт. [16] отмечают, что переход от ухода, ориентированного на болезнь, к индивидуально-ориентированному медицинскому сопровождению с приоритетом IC имеет особенно большое значение для практики ухода за пожилыми людьми в стационарных условиях.

«Консорциум по биомаркерам старения» определяет их как «научно измеряемые параметры физиологического процесса старения для оценки возрастных изменений и прогнозирования перехода в патологическое состояние»

(“scientifically measured parameters of the physiological aging process, to measure age-related changes and to predict the transition into a pathological status”) [17]. Иными словами, биомаркерами старения называют комбинацию признаков, позволяющих оценивать биологический возраст человека, контролировать процесс нормального физиологического старения и определять риск развития возраст-ассоциированных заболеваний (сердечно-сосудистой патологии, нейродегенеративных заболеваний мозга и сетчатки и пр.). Кроме того, надежные биомаркеры могут служить критериями эффективности выбранных методов геропротективного лечения.

При разработке биомаркеров следует учитывать, что они должны не только позволять прогнозировать возраст и помогать диагностике уже имеющихся возрастных заболеваний, но и служить эффективными показателями самого процесса старения, т. е. хорошо оценивать его темп («профиль» старения). Они также должны быть легко доступными для их многократного измерения безопасным для человека способом [1]. Учитывая такие высокие общие требования, предъявляемые к биомаркерам старения, исследователи признают, что несмотря на значительные достижения в этой области, эффективных маркеров такого уровня к настоящему времени пока нет. Их поиск остается актуальным, и различными научными группами продолжают разнотипные исследования. За несколько десятилетий разработан широкий спектр биомаркеров старения, но исследователи отмечают противоречивость оценок биологического возраста, проводимых с помощью различных переменных.

В своем недавнем метаобзоре «Консорциум по биомаркерам старения» заключает, что все еще недостаточно охарактеризованы ограничения и показания к применению предложенных количественных признаков, и необходим поиск новых маркеров старения, отвечающих разработанным требованиям [17]. В этом детальном обзоре, подготовленном 125 авторами из разных стран, суммированы текущие знания о биомаркерах, выявленных для различных уровней старения (всего проанализировано 2293 источника), которые структурированы в виде детальной справочной информации для врачей и исследователей. Биомаркеры проанализированы по всем известным к настоящему времени измерениям старения на клеточном, органном, организменном и популяционном уровне, и каждый признак описан по различным аспектам классификации. Биомаркеры старения классифицируют по шести ключевым подходам к оценке старения («шесть столпов», как отмечают авторы): физиологические характеристики старения, маркеры, основанные на медицинской визуализации, гистологические особенности, оценка клеточных изменений, молекулярные изменения и секреторные факторы. В отчете Консорциума отмечено, что для соответствия требованиям, предъявляемым к биомаркерам, разработанные показатели должны быть специфичными, системными и практичными, т. е. клинически значимыми и удобными для применения.

Необходимость маркера быть *специфичным* определяют тем фактом, что старение протекает с разной скоростью у разных людей и в разных органах. Поэтому требуются разные комбинации биомаркеров, специфические для оценки их старения, которые смогут определять риск перехода от физиологического к патологическому старению.

Требование к *системности* биомаркеров старения связано с тем, что они должны отражать не только локальные, но и системные изменения в определенной комбинации признаков (измерения различных биологических параметров).

Необходимость *практичности* биомаркеров объясняется требованием к их доступности для населения и врачей

(невысокая стоимость, простота, удобство выполнения измерений) и возможности собирать данные с помощью неинвазивных (или минимально инвазивных) методов.

Биомаркеры старения: общие представления. Изучение биомаркеров старения имеет значение не только для прогнозирования возраста, но также для повышения знаний о физиологических процессах, управляющих процессом старения и здоровым долголетием. Биомаркеры старения человека разделяют на основе результатов исследований молекулярных и клеточных профилей (включая формулу крови, омиксные и биофизические маркеры и др.), визуализаций органов и тканей, полученных с помощью различных методов, и данных клинических исследований [1, 18, 19]. С помощью анализа изображений определяют возраст мозга, возраст сетчатки, возраст лица и др. [20].

К биомаркерам старения относят длину теломер — области повторяющихся нуклеотидных последовательностей на концах хромосом, которые защищают ДНК от повреждений и нестабильности, но укорачиваются на 50–150 пар оснований после каждого клеточного цикла [21]. Соматические клетки человека имеют ограниченное число делений и укорочение теломер в процессе старения делает клетки уязвимыми для мутаций [22]. В многочисленных исследованиях сообщалось о связи между длиной теломер и риском смертности, а также с частотой и прогрессированием возрастной патологии, включая ССЗ, сахарный диабет 2-го типа, нейропсихиатрические расстройства и онкологические заболевания (цит. по [1]). Отметим однако, что в некоторых работах связь между теломерами и старением не была подтверждена [23].

Сочетание генетических и эпигенетических факторов влияет на старение всей ЦНС, включая головной мозг и зрительную систему. Напомним, что эпигенетические факторы не изменяют последовательность генома, но способны регулировать экспрессию генов и вызывать изменения фенотипа. Постоянное влияние окружающей среды отражается на клеточном уровне, и внешние воздействия постоянно изменяют внутриклеточный фенотип.

Биомаркерами старения мозга могут служить разнообразные изменения на функциональном и структурном уровне, вызванные нарушением гомеостаза, ослаблением компенсаторных механизмов и устойчивости к стрессу [24]. На уровне физиологических характеристик биомаркерами старения мозга являются «хрупкость» (состояние, характеризующееся потерей способности противостоять даже незначительным стрессовым ситуациям), снижение когнитивных способностей, «внутренней емкости» или ограничения в повседневной деятельности. Связанные со старением эпигенетические биомаркеры включают изменение метилирования геномной ДНК, потерю гетерохроматина, aberrантные модификации гистонов, реорганизацию трехмерной архитектуры генома и нарушение регуляции систем модификации РНК [25]. К биомаркерам ассоциированной с возрастом генетической нестабильности относят накопление повреждений ДНК, мутации и хромосомные aberrации, причинным фактором которых может быть нарушение репарации ДНК [17].

Клеточным старением (сенесценцией) называют состояние клеток, характеризующееся длительной, необратимой остановкой клеточного цикла с высокой секреторной способностью, повреждением макромолекул ДНК, белков и липидов и измененным метаболическим ландшафтом [17]. Триггером клеточного старения являются стрессовые воздействия и определенные физиологические сигналы, включая окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и др.

Биомаркером старения является секреторный фенотип, связанный с клеточным старением (SASP). Стареющие клетки секретируют протеазы, цитокины, ростовые факторы, которые воздействуют на окружающие ткани, провоцируя их старение, потерю гомеостаза и дисфункцию органов, а также участвуют в процессах регенерации, воспаления, опухолевой трансформации и других [26].

В процессе старения изменяются несколько митохондриальных биомаркеров [27, 28]. Возрастные изменения в митохондриальной функции лежат в основе широкого спектра возрастных заболеваний и состояний. Показано, что со старением связаны нарушения дыхательной функции митохондрий, такие как дефект цепи переноса электронов и снижение мембранного потенциала митохондрий [29]. Сегодня достигнуты определенные успехи в понимании факторов, которые влияют на биоэнергетическую емкость митохондрий человека. Показано, что митохондрии являются одними из основных регуляторов SASP. Апоптоз и старение регулируются схожими механизмами, зависящими от митохондрий. Во время апоптоза увеличивается проницаемость наружной мембраны митохондрий (MOMP) и происходит высвобождение митохондриальной ДНК в цитозоль. MOMP является также признаком клеточного старения. Сублетальный митохондриальный апоптозный стресс, который не приводит к полному уничтожению клетки, провоцирует высвобождение молекул хронического воспаления, и предполагается, что ингибирование этого процесса может способствовать здоровому старению [30].

К биомаркерам клеточного старения относят активацию фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) и активируемые им сигнальные события. Поскольку клеточный метаболизм оказывает глубокое влияние на процесс старения, метаболиты являются его хорошими биомаркерами [24]. Выделяют несколько метаболитов, изменение путей которых оказывает воздействие на старение. К ним относятся аминокислоты и их производные, основные коферменты в центральном углеводном метаболизме, липиды и промежуточные метаболиты в цикле трикарбоновых кислот. Детальные исследования различий метаболитов и их путей у людей разного возраста позволили создать базу данных «MetaboAge» [31].

Старение также затрагивает иммунную систему, приводя к иммуностарению (иммуносенесценции), которое в настоящее время рассматривают как структурные и функциональные изменения врожденного и адаптивного иммунитета. Эти изменения способствуют нарушению барьеров организма, повышению восприимчивости к инфекциям, хроническим заболеваниям, поскольку при старении иммунной системы возможность организма реагировать на вакцинацию, новые антигены, эндогенные агенты повреждения становится весьма ограниченной [32].

Старение иммунной системы сопровождается дегенерацией тимуса, селезенки и лимфатических узлов, а также слизистых оболочек и ассоциированной с ними лимфоидной ткани. Иммуносенесценция при физиологическом и патологическом старении характеризуется параметрами, отражающими степень изменения органов иммунной системы и функционирования иммунокомпетентных клеток [33].

Механизмы иммуностарения являются сложными и до конца не расшифрованными. В течение целого ряда лет иммуносенесценцию рассматривали как деструктивный процесс, ведущий к воспалительному старению (развитию и доминированию стерильной воспалительной реакции низкой интенсивности) [34], однако в последние годы старение иммунной системы предлагается рассматривать в ключе адапционного ответа организма [35, 36]. С этой позиции

иммуносенесценция способна разрешиться либо развитием возраст-ассоциированной патологии, определяемой деструктивным воспалением (патологическим старением), либо долголетием — отсроченным развитием патологического воспаления или его отсутствием (физиологическим старением) [37].

Считается, что механизмы, лежащие в основе разработки молекулярных и клеточных биомаркеров, легче интерпретировать, чем визуализацию и данные клинических исследований. Однако неоднородность аналитических протоколов и воспроизводимости методологий могут привести к вариативности результатов измерений [38].

Основанные на визуализации биомаркеры воспроизводимы и легко доступны, эти данные собираются неинвазивным способом, однако обработка изображений является трудоемкой. Учитывая этот факт, для повышения точности прогнозирования возраста на основе нейровизуализации требуется расширение применения методов искусственного интеллекта (ИИ), особенно методов глубокого обучения. Модели на основе ИИ обладают преимуществами при обработке большого объема данных. Однако в настоящее время надежность алгоритмов ИИ пока ограничена [39]. Предполагается, что применение новых технологий сможет помочь в разработке биомаркеров.

Подходы к оценке биологического возраста («часы старения»). Для объективной оценки биологического возраста человека применяют разнообразные модели («часы старения»), использующие указанные выше биомаркеры различной природы. Биологический возраст — мера более точная, чем хронологический возраст для определения исходов хронических заболеваний. Например, недавно доказана связь между биологическим возрастом, ускоренным старением, определенным по показателям фенотипического возраста, и тяжестью инсульта с инвалидизацией перенесших ишемический инсульт пациентов [40].

Не существует единого стандартного способа определения биологического возраста [41]. Совокупность признаков старения различных органов и систем у каждого человека создает его «фенотип старения». *Фенотипические часы* определяют фенотипы старения с помощью оценки физических характеристик (например, фенотип лица и состояние кожи, данные визуализации мозга и др.) и функциональных возможностей человека, включая его когнитивные и двигательные функции. Известна модель фенотипических часов (PhotoAgeClock), прогнозирующая хронологический возраст по анализу «глубокой нейронной сети» фотоизображений уголков глаз. Значение средней абсолютной ошибки (MAE) для таких часов составляет 2,3 года [42]. Для определения фенотипического возраста используют модель, основанную на анализе параметров структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с MAE 4,16 года [43], а также трехмерную модель ЦНС с MAE 2,3 года [44], которая, по мнению авторов, может служить ранним индикатором БА, а также прогнозировать нейрокогнитивные траектории у взрослых с БА или с мягким когнитивным снижением.

Фенотипический возраст, как мера старения, уточняет реальный биологический возраст, позволяя сравнивать его с хронологическим возрастом. Широко применяемый комплексный показатель использует 9 биохимических маркеров в клиническом анализе крови [18], включая альбумин, креатинин, уровень глюкозы натощак, С-реактивный белок, процент лимфоцитов, средний объем клеток (размер эритроцитов), количество лейкоцитов, щелочную фосфатазу.

Некоторые исследователи полагают, что наилучшим способом определения биологического возраста является

оценка риска смертности, который служит абсолютной объективной оценкой общего результата старения [45]. Фенотипический возраст основан на модели Гомпертца [46]. Экспоненциальная формула, предложенная В. Gompertz в 1825 г. («закон смертности» Гомпертца или формула Гомпертца — Мейкхама) [47], — статистическое распределение, количественно описывающее смертность человека, которая является суммой двух компонент: независимой и зависимой от возраста (члены Мейкхама и Гомпертца). Показано, что показатели смертности после достижения 30 лет удваиваются каждые девять лет [47, 48].

Предполагается, что изменения в определенных веществах и внутренней энергии связаны с процессом старения и объясняют эту формулу [49]. Обнаружено, что реальный уровень смертности в очень пожилом возрасте соответствует экспоненциальной формуле уровня смертности (отклонение от закона смертности Гомпертца), и закон смертности Гомпертца не может быть использован для прогнозирования влияния температуры на продолжительность жизни [48]. В дальнейшем были разработаны различные модели смертности для описания траекторий смертности в пожилом возрасте.

Эпигенетические часы — модель прогнозирования биологического возраста, использующая эпигенетические биомаркеры. По определению С. López-Otín и соавт. [24] «Старение — это процесс, сопровождающийся непрерывным накоплением эпигенетических изменений, которые в конечном итоге приводят к клеточной, тканевой и органной дегенерации». Влияние эпигенетических факторов непрерывно меняется с процессом старения [50]. Поэтому биологический возраст можно определять путем измерения уровня очевидных эпигенетических изменений, к которым относят прежде всего метилирование ДНК и модификации гистонов [51]. Старение сопровождается глобальным гипометилированием ДНК [18].

Метилирование ДНК (DNAm) определяет эпигенетические часы, которые регулируют транскрипцию генов [52, 53]. У человека метилирование чаще всего встречается в цитозин-гуанин динуклеотидах (CpG) [54], и по мере старения профиль статуса метилирования CpG изменяется в разных участках генома [52]. Показано, что метилирование ДНК связано с хронологическим возрастом и возрастными заболеваниями [45]. К настоящему времени предложено множество эпигенетических часов на основе разнообразных биологических образцов и методов статистического моделирования, которые показывают высокую точность в прогнозировании хронологического возраста с коэффициентом корреляции около 0,9 с хронологическим возрастом и MAE <5 лет [1].

Термины «омика» и «омиксные» исследования относят к изучению всех показателей молекулярной биологии [55]. Омиксные исследования включают в отмеченную выше эпигеномику, а также транскриптомику (изучение всех типов РНК), метаболомику (изучение малых молекул), микробиомику (изучение геномов микробиоты) и т. д. Транскриптомные данные (уровни экспрессии генов), полученные для нескольких органов, использовались для построения *транскриптомных часов* старения [56, 57]. Транскриптомика изучает полный набор транскриптов РНК в клетках или тканях [58]. L. Harries и соавт. [59] впервые для прогнозирования хронологического возраста разработали концепцию транскриптомного возраста, которая использовала пять транскриптов, полученных из образцов крови. Точность этого метода составляла 95% при различении возраста человека 65 лет и моложе от 75 лет и старше. В других исследованиях

установлено, что более старший возраст по транскриптомным часам ассоциируется с такими фенотипическими признаками, как высокое артериальное давление, высокие индекс массы тела, уровни сывороточного холестерина, глюкозы, мочевины и альбумина и более низкий уровень интерлейкина-6 [56, 60].

Протеомные, липидомные, метаболомные исследования биологически активных молекул в жидкостях тела расширяют фенотипические признаки, характеризующие нормальное физиологическое и патологическое старение человека [61–63 и др.]. Протеомика изучает набор белков, производимых или модифицируемых организмом. Метабомика относится к систематическому изучению метаболитов [64]. Доказано, что метаболиты активно участвуют в процессах старения [65]. Однако стандартизированные протоколы для прогнозирования возраста во всех омиксных исследованиях в настоящее время отсутствуют.

Биомаркеры старения, основанные на изображениях. Нейровизуализация с помощью методов МРТ, позитронно-эмиссионной томографии и других достижений морфометрической диагностики позволяет объективно судить о старении нейронной сети головного мозга и зрительной системы [66]. Так, применение структурной МРТ позволило документировать изменение объема серого вещества, связности белого вещества, толщины коры и другие признаки возрастных изменений ЦНС [67], которые могут быть использованы для оценки биологического возраста. В других исследованиях показана эффективность данных мультимодальной нейровизуализации мозга для прогнозирования возраста человека [68, 69]. Отмечено, что ускоренное старение мозга (большой положительный разрыв между хронологическим и биологическим возрастом) ассоциируется с более низкой когнитивной деятельностью [70] и повышенным риском деменции и БА [71].

Биохимические часы основаны на том предположении, что при более молодом биологическом возрасте у человека с лучшим физическим и ментальным здоровьем будет выявляться меньшее количество возрастных заболеваний [72, 73]. Часы, использующие биохимические показатели (прежде всего, данные анализа крови), могут предсказывать не только биологический возраст, но и риск смертности и деменции [74].

Предложено несколько моделей *иммунных часов* для оценки иммунологического возраста (IMM-AGE) с использованием различных параметров [75, 76]. Термин «иммуносенесценция» используется для описания изменений врожденного и приобретенного иммунитета при старении человека [34, 77]. Иммуносенесценция повышает уязвимость к инфекционным и хроническим заболеваниям [34], способствует слабовыраженному системному воспалению, которое играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других возрастных заболеваний [78]. Предполагается, что IMM-AGE также могут предсказывать смертность от разных причин [75].

Воспалительные часы старения (iAge) используют результаты исследований, показавших, что при старении, кроме нарушения регуляции функционирующих иммунных клеток, возрастает уровень воспалительных молекул [79]. У пожилых людей повышен уровень провоспалительных маркеров вследствие развившегося секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), включая С-реактивный белок [80], цитокины и факторы роста [81], которые изменяют микросреду и функцию клеток [82]. Длительное воспаление приводит к накоплению поврежденных в тканях, способствует хроническим возрастным забо-

леваниям [78] и может быть связано с мультиморбидностью и повышением индекса хрупкости [83, 84].

Циркадные часы основаны на оценке синхронности биоритмов. Хорошо известно, что старение сопровождается нарушением циркадной синхронности биоритмов, связанным с нарушением функции центрального водителя ритма в супрахиазматическом ядре (СХЯ). Свет — основной синхронизирующий сигнал (Zeitgeber, времязадатчик) внешней среды, который у млекопитающих «загружает», вовлекает в циркадный ритм главные циркадные часы организма в СХЯ гипоталамуса. СХЯ синхронизирует с внешней средой эндогенные циркадные часы, локальные колебания циркадных осцилляторов в мозге и в периферических тканях по всему телу [85]. Циркадное колебание экспрессии генов регулируется на уровне транскрипции. В отрицательной петле обратной связи на молекулярном уровне гетеродимерный транскрипционный фактор Clock/Bmal1 стимулирует транскрипцию генов *Period (PER)* и *Cryptochrome (CRY)*, а взаимодействие белков PER и CRY с гетеродимером отменяет его способность к транскрипционной активации, в связи с чем PER и CRY служат отрицательными регуляторами циркадных часов [86–88].

Старение нарушает когерентность биоэлектрической активности головного мозга [89] и синхронизацию активности СХЯ и периферических осцилляторов [90]. Функциональная сохранность СХЯ считается одним из ключевых факторов, влияющих на физиологическое старение и возраст-ассоциированные заболевания [91]. В исследовании [92] у старых мышей описана аберрантная ритмичность СХЯ (электрофизиологическая аритмия) на уровне отдельных клеток и фазовая десинхронизация на сетевом уровне. Потеря синхронности биоритмов была связана с нарушениями обмена веществ, сахарным диабетом, ССЗ, а также онкологическими заболеваниями (см., например, [93]).

Поскольку старение — гетерогенный процесс, по-разному влияющий на ткани, органы и системы организма, подчеркивается полезность создания «*составных*», *мультимодальных биологических часов*, которые оценивали бы различные аспекты старения и сопоставляли различные биомаркеры [94]. Например, по результатам продольного исследования [95] предложены мульти-омиксные измерения, включающие комплекс маркеров и параметров клинических лабораторных исследований, на основе которых определены различные паттерны старения у разных людей (так называемые возрастные типы). В другой работе по мультимодальным данным определен количественный показатель иммунного старения (IMM-AGE), который, как утверждают авторы, имел лучшую эффективность в прогнозировании смертности у пожилых людей, чем эпигенетические часы [75]. В исследовании R. Jansen и соавт. [96] был рассчитан составной индекс путем суммирования пяти масштабированных (омиксных) показателей биологического старения, который показал более высокую корреляцию с показателями здоровья по сравнению с другими часами старения. При этом метилирование ДНК имело наибольшую точность в определении хронологического возраста. Несколько менее чувствительными оказались данные протеомики и метаболомики и наименее точными — теломерные часы [96].

Исследователи также отмечают, что темп старения, его ускорение относительно хронологического возраста наиболее точно позволяет оценить комбинированная количественная оценка биомаркеров, индексирующих функцию сердечно-сосудистой системы, метаболические изменения, иммунные и биохимические функции [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая гетерогенность процесса старения, его неоднородность для различных тканей, органов и систем человека и значительные различия в темпах старения между людьми, объективное представление о биологическом возрасте — индивидуальных темпах старения имеет большое клиническое значение. Выявление надежных биомаркеров, способных прогнозировать профиль старения и риск развития возрастной патологии может играть ключевую роль для профилактики ускоренного старения, геропротекторной терапии и своевременной диагностики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний. К настоящему времени разработан широкий спектр биомаркеров старения на клеточном, органном и молекулярных уровнях. Предложенные биомаркеры с различной степенью точности позволяют определять биологический возраст человека и риски заболеваний конкретных органов и систем. На их основе разработаны модели биологических часов (фенотипические, эпигенетические, иммунные, метаболические и многие другие). Биологические часы могут применяться для оценки потенциала здоровья и здорового долголетия у человека и являться объективным критерием эффективности новых геропротективных стратегий. Однако на сегодняшний день маркеров и моделей, полностью соответствующих требованиям, предъявляемым к биомаркерам старения, не существует. Отмечается, что поскольку большинство современных биомаркеров отражают изменения, которые являются следствием старения, но не его причиной, это ограничивает точность биологических часов и их клиническую значимость. Поэтому в настоящее время остается актуальной разработка новых, легко применяемых, неинвазивных, чувствительных к возрастным изменениям и надежных биомаркеров старения, которые будут полезны для раннего предупреждения возрастных заболеваний. Вторая часть обзора будет посвящена маркерам нормального и патологического старения сетчатки в рамках проблемы прогнозирования возраст-ассоциированной патологии зрительной системы. Фундаментальные знания о прогнозировании биологического возраста, представленные в этой части обзора, могут быть применены для перспективных исследований в офтальмологии, в частности с целью разработки новых биомаркеров старения сетчатки. Кроме того, общие представления о профиле старения организма позволяют определить системные клинически значимые параметры, которые, наряду со специфическими признаками нормального и патологического старения сетчатки, можно будет использовать и для разработки комбинированных часов старения.

Литературы/References

- Chen R, Wang Y, Zhang Sh, et al. Biomarkers of ageing: Current state-of-art, challenges, and opportunities. *MedComm — Future Medicine*. 2023; 2: e50. <https://doi.org/10.1002/mef2.50>
- Гильмутдинова И.Р., Кудряшова И.С., Костромина Е.Ю. и др. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (6): 96–102. [Gilmudtinova I.R., Kudryashova I.S., Kostromina E.Yu., et al. Modern approaches to diagnostics and correction of aging. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2021; 20 (6): 96–102 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-96-102>
- Diebel LWM, Rockwood K. Determination of biological age: geriatric assessment vs. biological biomarkers. *Curr Oncol Rep*. 2021; 23 (9): 104. doi: 10.1007/s11912-021-01097-9
- Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. 2009; 25: 563–77. doi: 10.1016/j.cger.2009.07.007
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010; 121: 586–613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146(5): e18–e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078
- Kumar M, Orkaby A, Tighe C, et al. Life's Essential 8: Optimizing Health in Older Adults. *JACC Adv*. 2023; 2 (7): 100560. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100560
- Mander BA, Winer JR, Walker M.P. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94 (1): 19–36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
- Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, et al. Sleep, brain vascular health and ageing. *Geroscience*. 2020; 42 (5): 1257–83. doi: 10.1007/s11357-020-00235-8
- Hahad O, Frenis K, Kuntic M., Daiber A., Münzel T. Accelerated aging and age-related diseases (CVD and Neurological) due to air pollution and traffic noise exposure. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (5): 2419. doi: 10.3390/ijms22052419
- Zhang R, Wu M, Zhang W, et al. Association between life's essential 8 and biological ageing among US adults. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 622. doi: 10.1186/s12967-023-04495-8
- World report on ageing and health. *World Health Organization*. 2015. <https://iris.who.int/handle/10665/186463>
- Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387: 2145–54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4
- Zhou Y, Ma L. Intrinsic capacity in older adults: Recent advances. *Aging Dis*. 2022; 13 (2): 353–9. doi: 10.14336/AD.2021.0818
- Zhou J, Chang H, Leng M, Wang Z. Intrinsic capacity to predict future adverse health outcomes in older adults: A scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (4): 450. doi: 10.3390/healthcare11040450
- Wang J, Boehm L, Mion LC. Intrinsic capacity in older hospitalized adults: Implications for nursing practice. *Geriatr Nurs*. 2017; 38 (4): 359–61. doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.06.008
- Aging Biomarker Consortium; Bao H, Cao J, Chen M, et al. Biomarkers of aging. *Sc. China Life Sci*. 2023; 66 (5): 893–1066. doi: 10.1007/s11427-023-2305-0
- Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21: 29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046
- Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022; 23 (12): 715–27. doi: 10.1038/s41576-022-00511-7
- Xia X, Chen X, Wu G, et al. Three-dimensional facial-image analysis to predict heterogeneity of the human ageing rate and the impact of lifestyle. *Nature Metabolism*. 2020; 2 (9): 946–57. doi: 10.1038/s42255-020-00270-x
- Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*. 1999; 97 (4): 503–14. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80760-6
- Bountziouka V, Nelson CP, Codd V, et al. Association of shorter leucocyte telomere length with risk of frailty. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Jun; 13 (3): 1741–51. doi: 10.1002/jcsm.12971
- Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, Fang F, Hägg S. Telomere length and all-cause mortality: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018; 48: 11–20. doi: 10.1016/j.arr.2018.09.002
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186: 243–78. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003; 33: 245–54. doi: 10.1038/ng1089
- Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Nature*. 2018; 10/1 (36): 4–14. [Borodkina A.V., Deryabin P.I., Gryukova A.A., Nikolsky N.N. “Social Life” of Senescent Cells: What is SASP and why study it? *Acta Nature*. 2018; 10/1 (36): 4–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-1-4-14>
- Синёв В.В., Рыжкова А.И., Сазонова и др. Новый маркер старения человека: уровень гетероплазмии мутаций митохондриального генома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65 (2): 4–9. [Sinev V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.A., et al. A new marker of human aging: heteroplasmy level of mitochondrial genome mutations. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2021; 65 (2): 4–9 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2021.02.4-9
- Molina A. Biomarkers and drivers of mitochondrial health and aging. *Innovation in Aging*. 2024; 8 (S1): 302, Abstract ID igae098.0984, <https://doi.org/10.1093/geroni/igae098.0984>
- Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD+ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun*. 2019; 10: 5808. doi: 10.1038/s41467-019-13694-1
- Victorelli S, Salmonowicz H, Chapman J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP. *Nature*. 2023; 622 (7983): 627–36. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06621-4>
- Bucaciuc M, Racica T, Anghel A, Ion CF, et al. MetaboAge DB: a repository of known ageing-related changes in the human metabolome. *Biogerontology*. 2020; 21: 763–71. doi: 10.1007/s10522-020-09892-w

32. Barbe-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol.* 2020; 42 (5): 545–57. doi: 10.1007/s00281-020-00806-z
33. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021; 65: 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
34. Franceschi C, Bonaf M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 908: 244–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
35. Pawelec G, Bronikowski A, Cunnane SC, et al. The conundrum of human immune system “senescence”. *Mech Ageing Dev.* 2020; 192: 111357. doi: 10.1016/j.mad.2020.111357
36. Fulop T, Larbi A, Hirokawa K, Cohen AA, Witkowski JM. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol.* 2020; 42 (5): 521–36. doi: 10.1007/s00281-020-00818-9
37. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med.* 2018; 5: 61. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061
38. Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, et al. Biohorology and biomarkers of aging: current state-of-the-art, challenges and opportunities. *Ageing Res. Rev.* 2020; 60: 101050. doi: 10.1016/j.arr.2020.101050
39. Zhu J, Gao L, Song J, et al. Label-guided generative adversarial network for realistic image synthesis. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2023; 45 (3): 3311–28. doi: 10.1109/TPAMI.2022.3186752
40. Liu Y, Wang J, Wei Z, et al. Association of phenotypic age and accelerated aging with severity and disability in patients with acute ischemic stroke. *J Nutr Health Aging.* 2024; 28 (12): 100405. doi: 10.1016/j.jnha.2024.100405
41. Brinkley TE, Justice JN, Basu S, et al. Research priorities for measuring biologic age: summary and future directions from the Research Centers Collaborative Network Workshop. *GeroScience.* 2022; 44: 2573–83. https://doi.org/10.1007/s11357-022-00661-w
42. Bobrov E, Georgievskaya A, Kiselev K, et al. PhotoAgeClock: deep learning algorithms for development of non-invasive visual biomarkers of aging. *Aging.* 2018; 10: 3249–59. doi: 10.18632/aging.101629
43. Cole JH, Poudel RPK, Tsagkasoulis D, et al. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *NeuroImage.* 2017; 163: 115–24. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.059
44. Yin C, Imms P, Cheng M, et al. Anatomically interpretable deep learning of brain age captures domain-specific cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2023; 120: e2214634120. doi: 10.1073/pnas.2214634120
45. Zhang Q, Vallerga CL, Walker RM, et al. Improved precision of epigenetic clock estimates across tissues and its implication for biological ageing. *Genome Med.* 2019; 11 (1): 54. doi: 10.1186/s13073-019-0667-1
46. Gialluisi A, Tirozzi A, Costanzo S, et al. Blood-based biological ageing and red cell distribution width are associated with prevalent Parkinson's disease: findings from a large Italian population cohort. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 15: 1376545. doi: 10.3389/fendo.2024.1376545
47. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Phil Trans R Soc Lond.* 1825; 115: 513–83. https://doi.org/10.1098/rspl.1815.0271
48. Gavrilov LA, Gavrilova NS. The reliability theory of aging and longevity. *J Theor Biol.* 2001; 213: 527–45. doi: 10.1006/jtbi.2001.2430
49. Masoro EJ. Biochemical and molecular mechanisms of aging: from model systems to human longevity. Preface. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (10): 949–50. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.08.009
50. Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI. The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nat Rev. Mol Cell Biol.* 2020; 21: 137–50. doi: 10.1038/s41580-019-0204-5
51. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacol.* 2013; 38: 23–38. doi: 10.1038/npp.2012.112
52. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018; 19 (6): 371–84. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3
53. Noroozi R, Ghafouri-Fard S, Pisarek A, et al. DNA methylation-based age clocks: from age prediction to age reversion. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101314. doi: 10.1016/j.arr.2021.101314
54. Seale K, Horvath S, Teschendorff A, Eynon N, Voisin S. Making sense of the ageing methylome. *Nat Rev Genet.* 2022; 23 (10): 585–605. doi: 10.1038/s41576-022-00477-6
55. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.* 2017; 18 (1): 83. doi: 10.1186/s13059-017-1215-1
56. Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun.* 2015; 6: 8570. doi: 10.1038/ncomms9570
57. Buckley MT, Sun ED, George BM, et al. Cell-type-specific aging clocks to quantify aging and rejuvenation in neurogenic regions of the brain. *Nat Aging.* 2023; 3: 121–37. doi: 10.1038/s43587-022-00335-4
58. Dong Z, Chen Y. Transcriptomics: advances and approaches. *Science China Life Sciences.* 2013; 56 (10): 960–7. doi: 10.1007/s11427-013-4557-2
59. Harries LW, Hernandez D, Henley W, et al. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell.* 2011; 10 (5): 868–78. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00726.x
60. Holly AC, Melzer D, Pilling LC, et al. Towards a gene expression biomarker set for human biological age. *Aging Cell.* 2013; 12 (2): 324–6. doi: 10.1111/accel.12044
61. Johnson AA, Shokhirev MN, Wyss-Coray T, Lehallier B. Systematic review and analysis of human proteomics aging studies unveils a novel proteomic aging clock and identifies key processes that change with age. *Ageing Res Rev.* 2020; 60: 101070. doi: 10.1016/j.arr.2020.101070
62. Moaddel R, Ubaida-Mohien C, Tanaka T, et al. Proteomics in aging research: a roadmap to clinical, translational research. *Aging Cell.* 2021; 20: e13325. doi: 10.1111/accel.13325
63. Ларина И.М., Пастушкова Л.Х., Каширина Д.Н., Тюжин М.Г. Вклад протеомики и метаболомики в исследование физиологических механизмов адаптации организма человека к условиям жизнедеятельности. *Успехи физиологических наук.* 2022; 53 (3): 75–104. [Larina I.M., Pastushkova L.Kh., Kashirina D.N., Tyuzhin M.G. The contribution of proteomics and metabolomics to the study of physiological mechanisms of adaptation of the human body to life conditions. *Progress in physiological science.* 2022; 53 (3): 75–104 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0301179822030079
64. Panyard DJ, Yu B, Snyder MP. The metabolomics of human aging: Advances, challenges, and opportunities. *Sci Adv.* 2022; 8 (42): eadd6155. doi: 10.1126/sciadv.add6155
65. Menni C, Kastenmüller G, Petersen AK, et al. Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol.* 2013; 42 (4): 1111–9. doi: 10.1093/ije/dyt094
66. Shamir L, Long J. Quantitative machine learning analysis of brain MRI morphology throughout aging. *Curr Aging Sci.* 2016; 9 (4): 310–17. doi: 10.2174/1874609809666160413113711
67. Lin L, Jin C, Fu Z, et al. Predicting healthy older adult's brain age based on structural connectivity networks using artificial neural networks. *Comput Methods Programs Biomed.* 2016; 125: 8–17. doi: 10.1016/j.cmpb.2015.11.012
68. Xifra-Porras A, Ghosh A, Mitsis GD, Boudrias MH. Estimating brain age from structural MRI and MEG data: insights from dimensionality reduction techniques. *Neuroimage.* 2021; 231: 117822. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117822
69. Rokicki J, Wolfers T, Nordhøy W, et al. Multimodal imaging improves brain age prediction and reveals distinct abnormalities in patients with psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp.* 2021; 42 (6): 1714–26. doi: 10.1002/hbm.25323
70. Christman S, Bermudez C, Hao L, et al. Accelerated brain aging predicts impaired cognitive performance and greater disability in geriatric but not midlife adult depression. *Trans. Psychiatry.* 2020; 10 (1): 317. https://doi.org/10.1038/s41398-020-01004-z
71. Ly M, Yu G.Z., Karim H.T., et al. Improving brain age prediction models: incorporation of amyloid status in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020; 87 (Pt12): 44–8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.005
72. Gialluisi A, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Moli-sani Study Investigators. Exploring domains, clinical implications and environmental associations of a deep learning marker of biological ageing. *Eur J Epidemiol.* 2022; 37 (1): 35–48. doi: 10.1007/s10654-021-00797-7
73. Peretz L, Rappoport N. Deviation of physiological from chronological age is associated with health. *Stud Health Technol. Inform.* 2022; 294: 224–8. doi: 10.3233/SHTI220442
74. Mamoshina P, Kochetov K, Putin E, et al. 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; 73 (11): 1482–90. doi: 10.1093/gerona/gly005
75. Alpert A, Pickman Y, Leipold M, et al. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nat Med.* 2019; 25: 487–95. doi: 10.1038/s41591-019-0381-y
76. Lambert K, Moo KG, Arnett A, et al. Deep immune phenotyping reveals similarities between aging, Down syndrome, and autoimmunity. *Sci Transl Med.* 2022; 14 (627): eabi4888. doi: 10.1126/scitranslmed.abi4888
77. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature.* 2021; 594 (7861): 100–5. doi: 10.1038/s41586-021-03547-7
78. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (suppl 1): S4–S9. doi: 10.1093/gerona/glu057
79. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15 (9): 505–22. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2

80. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Distribution and determinants of C-reactive protein in the older adult population: European prospective investigation into Cancer-Norfolk study. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43 (9): 899–911. doi: 10.1111/eci.12116
81. Zhao H, Zhang H, Qin X. Age-related differences in serum MFG-E8, TGF- β 1 and correlation to the severity of atherosclerosis determined by ultrasound. *Mol Med Rep*. 2017; 16 (6): 9741–8. doi: 10.3892/mmr.2017.7838
82. Liberale L, Badimon L, Montecucco F, et al. Inflammation, aging, and cardiovascular disease. *JACC*. 2022; 79 (8): 837–47. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.017
83. Yusipov I, Kondakova E, Kalyakulina A, et al. Accelerated epigenetic aging and inflammatory/immunological profile (ipAGE) in patients with chronic kidney disease. *GeroScience*. 2022; 44 (2): 817–34. doi: 10.1007/s11357-022-00540-4
84. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 2021; 1: 598–615. doi: 10.1038/s43587-021-00082-y
85. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19: 453–69. doi: 10.1038/s41583-018-0026-z
86. Подколотная О.А., Подколотная Н.Н., Подколотный Н.Л. Циркадные часы млекопитающих: геномная сеть и компьютерный анализ. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014; 18 (4/2): 928–38. [Podkolodnaya O.A., Podkolodnaya N.N., Podkolodnyy N.L. The mammalian circadian clock: Gene regulatory network and computer analysis. *Russ J Genet Appl Res*. 2015; 5 (4/2): 354–62]. <https://doi.org/10.1134/S2079059715040115>
87. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017; 18: 164–79. doi: 10.1038/nrg.2016.150
88. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020; 21: 67–84. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2
89. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-related decline in circadian output. *J. Neurosci*. 2011; 31: 10201–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0451-11.2011
90. Sellix MT, Evans JA, Leise TL, et al. Aging differentially affects the re-entrainment response of central and peripheral circadian oscillators. *J. Neurosci*. 2012; 32: 16193–202. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3559-12.2012
91. Li H, Satinoff E. Fetal tissue containing the suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats. *Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol*. 1998; 275: R1735–R1744. doi: 10.1152/ajpregu.1998.275.6.R1735
92. Farajnia S, Michel S, Deboer T, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J. Neurosci*. 2012; 32 (17): 5891–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0469-12.2012
93. Acosta-Rodriguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun*. 2021; 12: 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
94. Nie C, Li Y, Li R, et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study. *Cell Rep*. 2022; 38: 110459. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110459
95. Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nat Med*. 2020; 26: 83–90. doi: 10.1038/s41591-019-0719-5
96. Jansen R, Han LK, Verhoeven JE, et al. An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *eLife*. 2021; 10: e59479. doi: 10.7554/eLife.59479
97. Elliott ML, Caspi A, Houts RM, et al. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for future frailty risk and policy. *Nat Aging*. 2021; 1 (3): 295–308. doi: 10.1038/s43587-021-00044-4

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция, анализ литературы, написание статьи, В.И. Котелин — анализ литературы, написание статьи; Н.В. Нероева — научное редактирование, анализ литературы; Н.Б. Чеснокова, Н.В. Балацкая — анализ литературы, редактирование; А.Н. Журавлева, М.В. Рябина — научное редактирование.

Author's contribution: M.V. Zueva — concept, literature analysis, writing of the article; V.I. Kotelin — literature analysis, writing of the article; N.V. Neroeva — scientific editing of the article, literature analysis; N.B. Chesnokova, N.V. Balatskaya — literature analysis, editing of the article; A.N. Zhuravleva, M.V. Ryabina — scientific editing of the article.

Поступила: 18.02.2025. Переработана: 27.02.2025. Принята к печати: 28.02.2025

Originally received: 18.02.2025. Final revision: 27.02.2025. Accepted: 28.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1038-2746

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0002-7856-8005

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-5926-6132

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии, ORCID 0000-0001-8007-6643

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0001-7961-8695

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya, Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, chief researcher, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0161-5010

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., leading researcher, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1038-2746

Natalia B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0002-7856-8005

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0002-5926-6132

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., leading researcher, head of the department of immunology and virology, ORCID 0000-0001-8007-6643

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0001-7961-8695

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru