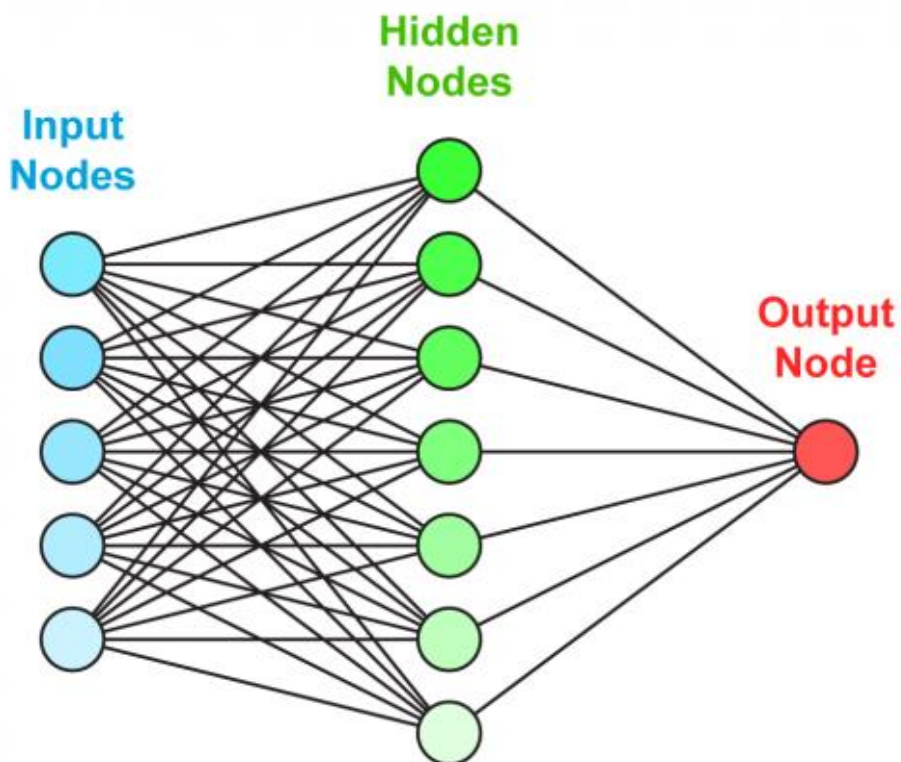


ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

**А.В. Писарук, В.Б. Шатило,
І.А. Антонюк-Щеглова, Н.М. Кошель**

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК І ПРОФІЛЬ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ

Регресійні та нейромережні моделі



**Київ
ТОВ «Фенікс»
2023**

УДК 612.67.015.3:519.23

Затверджено на засіданні Вченої Ради ДУ „Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України” (протокол № 2 від 7.04.2023 р.)

Писарук А.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Кошель Н.М. Біологічний вік і профіль старіння людини (регресійні та нейромережні моделі). К.: «Фенікс», 2023. – 217 с.

ISBN

Рецензенти:

Халангот М.Д. – д.мед.н., професор, головний науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка” НАМН України, професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Дорофєєв А.Е. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

В монографії представлено теоретичні та експериментальні дослідження проблеми біологічного віку людини. Викладено комплекс найбільш інформативних фізіологічних, біохімічних біомаркерів і тестів старіння для серцево-судинної, респіраторної, кістково-м'язової систем організму, автономної регуляції і метаболізму та регресійні і нейромережні моделі біологічного віку цих систем.

Перевагами запропонованої технології визначення темпу старіння є комплексний підхід до оцінки старіння основних систем організму та використання нейромережних алгоритмів. Це дозволяє побудувати профіль старіння людини та оцінити індивідуальний ризик розвитку тієї чи іншої вікової патології.

Розроблена технологія сприяє вдосконаленню методів діагностики пришвидшеного старіння організму та засобів профілактики асоційованих із віком захворювань. Спосіб доступний для використання в медичних установах, санаторіях. Дозволяє комплексно оцінити темп старіння різних фізіологічних систем та побудувати профіль старіння індивідуума, а також визначити у нього ризик розвитку вікової патології. Очікується, що запропонована технологія допоможе лікарям вибирати оптимальні лікувально-профілактичні заходи для уповільнення темпу розвитку вікових змін найбільш уразливих систем організму.

Результати роботи отримані в ході виконання НДР, яка одержала фінансування НАМН України, номер держреєстрації 0119U103980. Монографія розрахована на науковців-геронтологів та практичних лікарів.

© А.В. Писарук, В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, Н.М. Кошель, 2023
©ТОВ «Фенікс», 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
БІОЛОГІЧНИЙ ВІК: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ, ІСТОРІЯ ПРОБЛЕМИ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ СТАРІННЯ (за участі Ахаладзе М.Г.)	
Біологічний вік: визначення поняття, історія проблеми.....	15
Біологічні маркери старіння.....	28
МАТЕМАТИЧНІ МЕТОДИ РОЗРАХУНКУ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ (за участі Писарука А.В., Кошель Н.М., Шатило В.В.)	
Рівняння множинної регресії (MLR).....	34
Корекція систематичної похибки регресійного методу.....	39
Нейромережний метод визначення біологічного віку.....	44
Альтернативний метод розрахунку біологічного віку.....	47
Інші методи розрахунку біологічного віку.....	54
ЕКСПРЕС ДІАГНОСТИКА ТЕМПУ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ.....	57
БІОЛОГІЧНИЙ ВІК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (за участі Бодрецької Л.А, Дужака Г.В., Бондаренко О.В.)	
Біомаркери вікових змін серцево-судинної системи.....	71
Математична модель біологічного віку серця.....	73
Математична модель біологічного віку судин.....	83
Математична модель біологічного віку мікросудин.....	89
БІОЛОГІЧНИЙ ВІК СИСТЕМИ ДИХАННЯ (за участі Наскалової С.С., Бондаренко О.В.)	
Біомаркери вікових змін системи дихання.....	95
Математичні моделі біологічного віку системи дихання.....	97
БІОЛОГІЧНИЙ ВІК АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (за участі Мехової Л.В., Писарук Л.В.)	
Біомаркери вікових змін автономної нервової системи	104
Математичні моделі біологічного віку автономної нервової системи.....	111
БІОЛОГІЧНИЙ ВІК КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ (Григор'єва Н.В., Дубецька Г.С.).....	117
Біомаркери вікових змін кістково-м'язової системи.....	119

Математичні моделі біологічного віку кістково-м'язової системи.....	124
МЕТАБОЛІЧНИЙ ВІК	
(за участі Наскалової С.С., Чижової В.П., Шатило В.В.).....	130
Метаболічні біомаркери старіння.....	131
Регресійні та нейромережні моделі.....	137
Вплив кверцетину на метаболічний вік у людей із метаболічним синдромом.....	142
ОЦІНКА ТЕМПУ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ ЗА КЛІНІЧНИМИ ГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ТЕСТАМИ	
(за участі Мехової Л. В.).....	145
Регресійні моделі.....	148
Нейромережні моделі.....	149
ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ І ТЕМП СТАРІННЯ	
(за участі Шаповаленко І.С.)	
Біологічний вік як предиктор тривалості життя.....	153
Прогнозування тривалості життя хворих ІХС за допомогою штучної нейронної мережі.....	158
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТЕМПУ СТАРІННЯ РІЗНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ, ПРОФІЛЬ СТАРІННЯ, ІНТЕГРАЛЬНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ВІК.....	167
ДОДАТОК.....	178
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

БВ – біологічний вік

БМС – біологічні маркери старіння

ВРС – варіабельність ритму серця

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

САТ – систолічний артеріальний тиск

СГТТ – стандартний глюкозо-толерантний тест

ССС – серцево-судинна система

ХВ – хронологічний вік

ЧСС – частота серцевих скорочень

DNN – Deep Neural Networks (глибинні нейронні мережі)

HF – спектральна потужність ритму серця високої частоти

LF – спектральна потужність ритму серця низької частоти

LF/HF – вегетативний баланс

MLR – множинна лінійна регресія

pNN50 – % пар сусідніх RR-інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс

QT – інтервал ЕКГ між зубцями Q і T

RR – інтервал ЕКГ між зубцями R

RMSSD – варіабельність $RR(i+1) - RR(i)$

SDNN – SD інтервалів RR (загальна варіабельність RR)

TP – загальна спектральна потужність ритму серця

VLF – спектральна потужність ритму серця дуже низької частоти

ВСТУП

Старіння можна визначити як процес залежних від віку змін структурних, функціональних, метаболічних, молекулярних та інших характеристик організму, що призводить до підвищення ймовірності розвитку патології та смерті. Вимірювання швидкості цього процесу, зокрема діагностика прискореного старіння, має важливе клінічне значення для прогнозування розвитку патології та використання профілактичних заходів [152, 166, 183, 260, 352, 384]. Крім того, вимірювання темпу старіння необхідне для оцінки геропротекторних властивостей медикаментозних препаратів, біологічно активних добавок і різних впливів на організм. Показником, що характеризує стадію старіння, є хронологічний вік (ХВ). Однак відомо, що темп старіння значно варіює [152, 166, 260, 352, 384]. Тому ступінь вікових змін в одному і тому ж ХВ може значно відрізнятися.

Поняття "біологічний вік" виникло внаслідок усвідомлення нерівномірності процесу старіння. Кожна система, кожна тканина має свої, тільки їй притаманні особливості старіння. Процес старіння характеризується множинними змінами на різних рівнях організації біосистем, причому з віком прояви деструктивних процесів зростають, що дозволяє вважати ХВ природною мірою ступеня постаріння. У той же час існують значні міжіндивідуальні відмінності швидкості наростання і виразності вікових змін, що призводять до збільшення коливань показників (дисперсії) різних морфофункціональних параметрів всередині однорідної вікової групи. Тому виникає необхідність пошуку більш надійних методів оцінки ступеня постаріння, ніж ХВ. Таким методом є визначення біологічного віку (БВ), який дозволяє оцінювати фізіологічний статус кожного конкретного індивіда [18, 26, 27, 152, 166, 183, 260, 352, 384]. Методологія кількісної оцінки ступеня вікових змін вперше запропонована А. Comfort в 1969 році [162]. Для характеристики вікових змін організму використовують розрахунок БВ [18, 165, 269, 343].

Однією з найважливіших теоретичних передумов проблеми БВ є вирішення питання про унітарність або багатомірність процесу старіння. У першому випадку оцінка ступеня постаріння за допомогою однієї цифри має теоретичне виправдання, у другому – це просто зручний прийом для реалізації різних практичних завдань, який, вочевидь, ігнорує системну складність старіння. Останнє міркування стало підґрунтям для виникнення сумнівів щодо коректності моделей БВ, заснованих на пошуку і вивченні одного інтегрального показника [18, 20]. Залежно від того, яка з теоретичних передумов лягає в основу розробки, може здійснюватися вибір логіко-математичної моделі.

В Інституті геронтології НАМН України розроблені основні концептуальні та практичні основи кількісної оцінки здоров'я людини на основі визначення БВ на популяційному рівні та на рівні цілісного організму і його окремих систем. Це дослідження В.П. Войтенка (загальний БВ), О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, А.В. Писарука, Ю.Т. Ярошенка, Е.О. Асанова (функціональний вік фізіологічних систем), А.В. Токаря, М.Г. Ахаладзе, Л.М. Єни (БВ серцево-судинної системи), В.В. Поворознюка (БВ кістково-м'язової системи), А.Л. Решетюка, О.А. Полякова (БВ і працездатність), О.М. Полюхова, В.В. Безрукова, Н.Ю. Бачинської, В.А. Холіна (БВ нервової системи) [3-11, 18, 20, 22-24, 26, 27, 43, 45, 46, 48, 49, 54, 56, 67, 68].

БВ показує, якому ХВ відповідають вікові зміни у конкретної людини. Якщо БВ значно перевищує ХВ, то робиться висновок про прискорене старіння. Можливі співвідношення між ХВ і БВ показані на рисунку 1. Якщо прийняти умовний поріг розвитку вікової патології на рівні 60 років, як це показано на рисунку 1, то видно, що патологія розвивається раніше у людей з прискореним старінням і пізніше – з уповільненим. Для оцінки темпу вікових змін використовують величину різниці між БВ і ХВ або відношення БВ/ХВ. Якщо різниця позитивна і суттєво перевищує похибку розрахунку БВ або

відношення значно перевищує одиницю, роблять висновок про прискорене старіння. В іншому випадку – це нормальне або уповільнене старіння. Однак останнє не має клінічного значення.

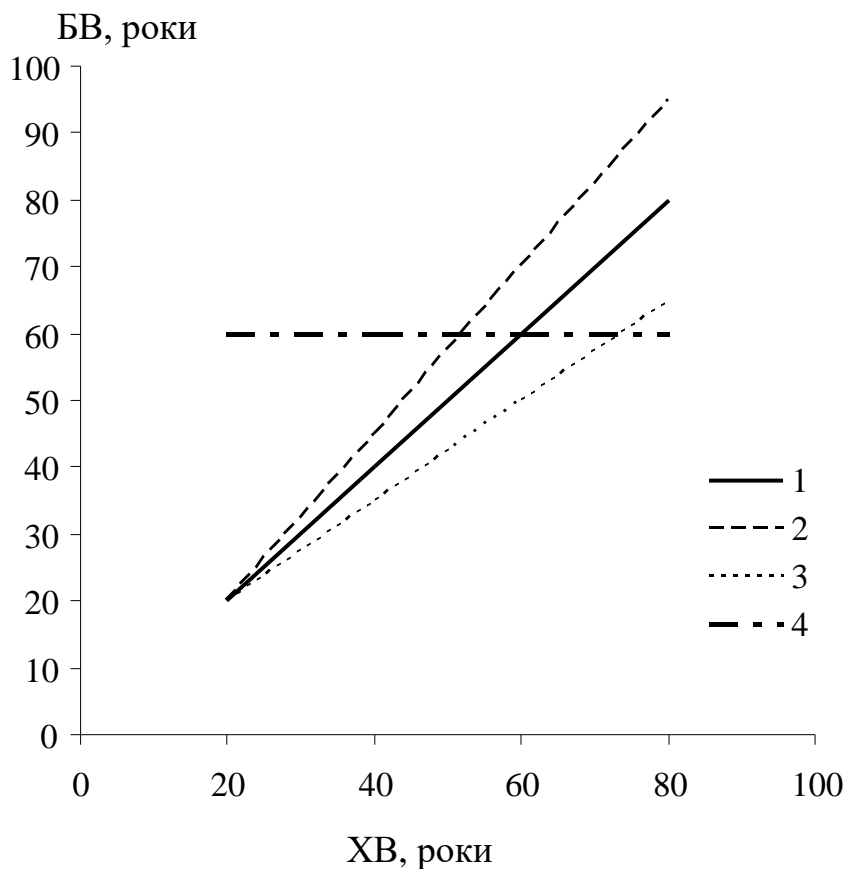


Рисунок 1. Типи співвідношень між ХВ і БВ

1 – БВ дорівнює ХВ, нормальний тип старіння; 2 – прискорене старіння; 3 – уповільнене старіння; 4 – умовний поріг розвитку вікової патології.

Для розрахунку БВ використовують різні набори біомаркерів старіння (БМС) як показників вікових змін організму. Створюють набір даних (Data set) обстеження досить великої вибірки із популяції практично здорових людей, бажано етнічно однорідних і які проживають на одній території. Віковий діапазон обстежених людей повинен бути достатньо широким. Однак необхідно враховувати, що в старечому віці на значення БМС починає впливати фактор відбору, пов'язаний з високою смертністю від вікової патології. В результаті виживають більш здорові люди з уповільненим старінням і в них багато показників відповідають середнім значенням в

молодшому віці. Тому при побудові моделі БВ, заснованої на даних поперечних досліджень, бажано обмежити віковий діапазон максимальним віком 70-75 років.

Отримані при обстеженні людей дані аналізують для відбору найбільш інформативних показників, що високо корелюють з віком і не повинні дублювати один одного. Наприклад, маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) дублюють один одного, оскільки в розрахунок ІМТ входить показник маси тіла. Екстремальні значення показників відкидають. Далі використовують математичну процедуру побудови формули розрахунку БВ.

Історично першим математичним методом оцінки БВ, який залишається основним і дотепер, є побудова рівняння множинної лінійної регресії (multiple linear regression, MLR) [115, 162, 185, 251]. Це рівняння пов'язує ХВ і набір біомаркерів старіння, що дозволяє розрахувати, якому віку окремої людини відповідають дані значення показників.

Однак цей метод має істотний недолік – систематичну похибку. Тому були запропоновані інші математичні підходи для оцінки БВ. Найбільшу популярність здобув метод головних компонент (principal component analysis, PCA) [313, 327] та метод Клемера-Дюбаля (Klemera-Doubal method, KDM) [241]. В останні роки стає популярним метод оцінки БВ за допомогою нейромережних алгоритмів [140, 145, 160, 264, 279, 337, 339, 366, 387].

Ефективність різних математичних методів розрахунку БВ оцінюють за коефіцієнтом кореляції (R) між БВ і ХВ, коефіцієнтом детермінації (R^2), середньою абсолютною величиною або стандартним відхиленням різниці між БВ і ХВ, а також наявністю або відсутністю систематичної похибки. Клінічним критерієм оцінки набору БМС і використаного методу розрахунку БВ є ефективність прогнозування розвитку вікової патології, смертності та очікуваної тривалості життя.

В Інституті геронтології НАМН України розроблено методи для оцінки як інтегрального біологічного віку, так і функціонального віку серцево-

судинної, респіраторної, нервової систем та опорно-рухового апарату. Розроблено спеціальні алгоритми і комп'ютерні програми для оцінки БВ. Програми дозволяють оцінювати фізіологічний і патологічний вік, фактори ризику та фактори довголіття. Вважається, що кожен з реєстрованих життєво важливих функціональних параметрів характеризує БВ тієї окремої системи організму, яку представляє даний параметр, а інтегральний БВ організму визначається через сукупність біомаркерів старіння.

Існують різні точки зору на відбір людей для побудови моделі БВ. Відповідно до однієї з них це мають бути відібрані практично здорові люди, до іншої – потрібно використовувати випадкову вибірку з усієї популяції [18, 43]. Відбір лише здорових людей дозволяє оцінювати фізіологічні зміни у процесі старіння, для чого і служить розрахунок БВ. Тому в нашій роботі ми використовували саме цей підхід.

Вважається, що БВ може як наближуватися до ХВ (в цьому випадку процес старіння є нормальним, фізіологічним), так і значно відрізнятися. Старіння може бути як прискореним (біологічний вік випереджає хронологічний), так і уповільненим (хронологічний вік випереджає біологічний). На даний час немає кількісних критеріїв, які саме відмінності біологічного і хронологічного віку повинні вважатися нормальними (фізіологічними), а які – патологічними. Крім того, не ясно, чи однакова швидкість старіння в популяціях з різним рівнем соціально-економічного розвитку.

З огляду на вищевикладене, висновки про відмінності хронологічного і біологічного віку носять певною мірою умовний характер. Але навіть такі недосконалі підходи свідчать про ймовірність існування значних відмінностей між хронологічним і біологічним віком. Так, наприклад, в дослідженні Dunedin Study birth cohort (PNAS, 2015 р.) розрахований біологічний вік 954 учасників варіював від 30 до 45 років при хронологічному віці 38 років. Біологічний вік і «швидкість» старіння в дослідженні оцінювалися за допомогою 18 біомаркерів

фізіологічного стану органів і систем. До моменту завершення дослідження учасники значно відрізнялися за своїм біологічним віком, частина з них мала гірші фізичні показники здоров'я, демонструвала більш виражене зниження когнітивних функцій та ознаки старіння мозку, виглядали старішими. Відмінності між хронологічним і біологічним віком навіть при, здавалося б, «нормальному» старінні, можуть бути досить істотними – в дослідженні ці відмінності склали 7,8 року (було вивчено 1497 генів та пов'язані з хронологічним віком такі показники, як артеріальний тиск, рівень холестерину і глюкози крові, ІМТ [358]).

У ряді досліджень виявлено взаємозв'язок між маркерами, що характеризують старіння (всього організму або окремих органів, систем і клітин), і наявністю таких захворювань, як хронічні обструктивні захворювання легень, ревматоїдний артрит, серцево-судинні захворювання, хвороба Паркінсона, Альцгеймера [59, 166, 221, 260]. Jason Steffener з співавт. [367] було показано, що швидкість старіння мозку пов'язана з освітою і фізичною активністю. У той же час характер виявлених взаємозв'язків неоднозначний: захворювання запускають процес передчасного старіння або передчасне старіння є пусковим механізмом для багатьох хронічних захворювань. Наявні на сьогодні дані про відмінності темпу старіння та біологічного віку різних людей дозволяють припустити існування різних індивідуальних профілів ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань, а отже, й ризиків смерті серед людей однакового хронологічного віку.

Визначення біологічного віку базується на вимірюванні кількісних показників (біомаркерів вікових змін) і їх співвідношенні з середньостатистичними для кожної вікової групи. В якості біомаркерів можуть виступати функціональні, біохімічні, психоемоційні та інші ознаки. Найважливішими вимогами до біомаркерів є: точність, інформативність, мала індивідуальна варіабельність і стійкість до зовнішніх впливів, хвороб і

тренувань, не занадто високі складність і вартість, доступність апаратури, врахування конкретних завдань і можливостей дослідника. З огляду на ці вимоги, відбираються перспективні БМС, з яких можуть формуватися різні діагностичні панелі для оцінки БВ для різних цілей і завдань користувачів.

Останнім часом молекулярні дослідження процесу старіння виявили нові біомаркери, такі, як довжина теломер і ступінь метилювання певних ділянок ДНК (епігенетичний вік). Нові перспективи відкриває вивчення епігенетичного «ландшафту» хроматину. Зокрема, оцінки процесів метилювання ДНК (DNAm) використовуються для оцінки змін хроматину клітин при старінні [177]. Кількісна модель старіння передбачає використання значень DNAm для 71 сайту ДНК. В даний час розроблена методика визначення БВ, яка вимагає вимірювання рівнів DN тільки на трьох сайтах ДНК. Примітно, що на ці вікові зміни впливають захворювання і спосіб життя, тобто вони в більшій мірі відображають БВ, ніж ХВ. Ефективність і точність методу досягає 3,5 року (для визначення активності теломерази – 5 років), ймовірно, що його можна вважати на даний час найкращим методом для визначення БВ.

Однак сьогодні для вимірювання біологічного віку і швидкості старіння для конкретної людини не існує стандартних методів. Khan з співавт. висловлюють думку, що в сучасних дослідженнях біологічного віку потрібно одночасно визначати шість груп показників, включно з довжиною теломер, епігенетичним віком, транскриптомні, протеомні і метаболічні, а також т.зв. «складові» показники [237]. До останніх можуть належати параметри, що відображають основні фізіологічні функції, такі як життєва емність легень і ехокардіографічні показники [231].

Дуже важливою є проблема вибору методу оцінки біологічного віку [125, 152, 166, 167]. Представники різних шкіл, як правило, використовують метод лінійної регресії для оцінки БВ цілісного організму. Такий показник БВ виявляється чутливим до регіональних умов і не враховує нелінійність

зміни ряду БМС з віком. Крім того, розрахунок БВ за рівнянням лінійної регресії не дозволяє включати нові біологічні маркери старіння. Для вирішення практично важливого завдання – визначення профілю старіння (рівня постаріння окремих життєво важливих систем організму) і отримання можливості для дослідника вільно варіювати набором біомаркерів в залежності від обраних цілей і критеріїв якості, нами був розроблений інший підхід. Пропонується розраховувати показники парціального БВ по кожному БМС з подальшим обчисленням показника середнього БВ з важелями, що характеризують важливість вкладу кожного окремого БМС в процес старіння цілісного організму. При цьому вікові зміни окремих БМС можуть описуватися як лінійними, так і нелінійними функціями. Такий метод оцінки БВ ефективно застосовується в спеціальних комп'ютерних системах оцінки темпу старіння.

Сучасний світ переживає бум в застосуванні методів штучного інтелекту в медичних технологіях. Це, в першу чергу, математичні методи, які базуються на використанні штучних нейронних мереж для аналізу даних [140, 145, 160, 264, 279, 337, 339, 366, 387]. Революція у використанні нейронних мереж з глибоким навчанням (DNN) швидко поширюється в дослідженнях старіння. Найрізноманітніші типи даних, починаючи від базових клінічних аналізів крові, фотографій, відео, голосу, сканування сітківки і медичних зображень до даних про мікробіом, з успіхом аналізуються нейронними мережами. Штучний інтелект поступово переходить від статусу складної технології до загальноприйнятого напрямку в охороні здоров'я. Так, на початку 2017 року, з'явилася перша платформа на базі DNN, Arterys Cardio DL, яка була офіційно схвалена FDA (управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів, США). Ця платформа зараз широко використовується в клінічній практиці. Подібні системи з'являються і для вимірювання темпу старіння. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) дозволяє досить точно оцінити біологічний вік

людини з використанням даних, отриманих при звичайних клінічних лабораторних дослідженнях.

Таким чином, з огляду на великий досвід нашого інституту в розробці різних методів оцінки біологічного і функціонального віку, ставилось завдання розробити сучасну комп'ютерну систему вимірювання темпу старіння з використанням функціональних та метаболічних біомаркерів за допомогою нейромережних алгоритмів аналізу даних. Розроблені на основі цих досліджень моделі для визначення БВ можуть бути застосовані у людей старшого віку, які мають вік-залежні захворювання та використані для перевірки ефективності дії терапевтичних засобів.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ, ІСТОРІЯ ПРОБЛЕМИ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ СТАРІННЯ

Біологічний вік: визначення поняття, історія проблеми

Одна з перших в світі робіт по визначенню біологічного віку була виконана П.М. Соколовим в Ленінградському інституті експериментальної медицини в 1935 році [91]. Потім І.М. Murray з Далхаузського університету (США) в 1951 році опублікував роботу по кількісному вимірюванню старіння [308]. Батарея тестів по визначенню біологічного віку містила 5 параметрів: 1) обсяг акомодатії кришталика, 2) гостроту слуху, 3) систолічний тиск крові, 4) темнову адаптацію, 5) силу кисті. При цьому, І.М. Murray зазначив, що при використанні методу множинної лінійної регресії більш старі люди виявлялися молодшими свого хронологічного віку, а молоді - старшими.

Використовуються різні набори тестів для визначення БВ. Ще в 1966-1968 рр. під керівництвом Д.Ф. Чеботарьова і Н.К. Вітте була запропонована методика визначення БВ людини в амбулаторних умовах, яка включала показники рентгенографії кисті, життєвої ємності легень, динамометрії, швидкість поширення пульсової хвилі по артеріальним судинам, акомодатії ока і аудіометрії [101]. У 1969 році Alex Comfort, в той час редактор журналу *Experimental Gerontology*, запропонував батарею тестів для вимірювання фізіологічного старіння [162]. Більше половини параметрів були запозичені А. Comfort з роботи J.W. Hollingsworth. Однак, запропонована ідея не отримала подальшого розвитку.

На початку 70-х років у пресі з'явився ряд спільних публікацій від Бостонської Адміністрації ветеранів з вивчення старіння, які стосувалися оцінки ступеня старіння. Серед цих робіт, лише дослідження А. Damon (1972) [171] містило докладний опис батареї тестів і методів розрахунку, що дозволяло іншим дослідникам використовувати її в якості аналога.

Вчені Нідерландського інституту превентивної медицини під керівництвом професора J.M. Dirken в 1972 році розробили батарею тестів для оцінки функціонального віку, яку пропонували використовувати в якості критерію виходу на пенсію [176]. І хоча їх пропозиція не була реалізована, розроблені тести стали основою для створення R. Hochschild в 1982 році комп'ютерної системи H-SCAN для автоматизованої оцінки ступеня постаріння [212]. Грунтуючись на методі множинної лінійної регресії, J. Dirken в своїх дослідженнях, подібно I. Murray, зазначив, що при використанні цього методу старі люди виявлялися молодшими свого хронологічного віку, а молоді – старшими [176]. Ним був запропонований математичний метод корекції цього феномену.

У 1972 році професором W. Ries (університет імені Карла Маркса, Лейпциг, Німеччина) були опубліковані результати довгострокових досліджень по вимірюванню ступеня старіння [343]. Дослідження W. Ries і його колег унікальні тим, що ними був створений прилад Geromat - своєрідний комбайн, що дозволяє реєструвати (але не розраховувати подібно H-SCAN R. Hochschild) всі параметри для визначення БВ.

У 1974 році проф. E. Heikkinen з співробітниками з університету Jyvaskyla в Фінляндії опублікували дані довгострокових досліджень з кількісної оцінки старіння [205]. Перший варіант батареї тестів E. Heikkinen містив лише три параметри: 1) життєву ємність легень, 2) вібраційну чутливість, 3) гостроту слуху. Два роки по тому, один з колег E. Heikkinen – H. Suominen (1978) виявив, що біологічний вік осіб зайнятих фізичною працею значно нижчий, ніж у осіб, які ведуть сидячий спосіб життя. Він назвав фізичні вправи кращою "пігулкою" від старості [368].

Велика серія досліджень з оцінки старіння була проведена на початку 80-х років в Румунському Національному Інституті геронтології та геріатрії (A. Aslan та ін., 1983) [113]. Батарея тестів складалася з більш ніж 40

показників. Одна з цілей дослідження полягала в оцінці ефективності вельми спірного "Румунського препарату молодості" ГЕРОВІТАЛ або GH3.

З середини 70-х років дослідження в області кількісної оцінки старіння набули поширення в усьому світі. У 1975 році Т. Furukawa з колегами з Осацького університету (Японія), використовуючи батарею тестів з 12 параметрів, провів порівняльну оцінку темпу старіння здорових, хворих на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет людей [185]. Результати дослідження переконливо показали, що обидва види патології прискорюють вікові процеси.

Єгипетські геронтологи А. Hıgazi і ін. (1977) обчислювали БВ по діаметру дуги аорти, що визначається рентгенологічно, із використанням відповідних формул [209]. Різниця між БВ і ХВ у хворих на цукровий діабет становила 4,76 року на 1 рік існування цукрового діабету. У хворих з атеросклерозом і артеріальною гіпертензією – 2,89 року на 1 рік існування цукрового діабету. Найбільша різниця в 8,41 року була у хворих з поєднанням гіпертензії, діабету і атеросклерозу. У хворих з атеросклерозом (без гіпертензії і діабету) БВ практично не відрізнявся від ХВ.

Незабаром, L.W. Webster & A.R. Logie (1980) з Кенсінгтонського Університету в Австралії опублікували дані скринінгових досліджень, в яких стан здоров'я оцінювався на основі визначення функціонального віку [389].

Доктор Eitaro Nakamura (1985) з університету в Кіото (Японія) продовжив дослідження, розпочаті в його країні J.W. Hollinsworth і пізніше Т. Furukawa [318]. Він підтвердив висновки Н. Suominen про те, що фізичне навантаження є найбільш ефективним засобом зменшення біологічного віку [368]. Велика робота в цьому напрямку велась також А. Мінцем і Т. Дубиною в Україні (1984) [65]. Ними проведені дослідження по визначенню БВ на популяційній вибірці осіб у віці від 60 до 100 років. Унікальність робіт Т. Дубини (1979) полягає в тому, що незалежно від J. Dirken (1972), ним був розроблений метод корекції регресійної кривої.

Крім того, провівши лонгітудинальні дослідження, ним була показана можливість вимірювання темпу старіння з метою оцінки ефективності проведеного лікування.

На початку 90-х років була проведена серія досліджень з оцінки старіння осіб, які залишилися в живих після атомного бомбардування Хіросими та Нагасакі. Дослідження проводилися об'єднаною американо-японською групою під егідою Комісії з вивчення наслідків атомного бомбардування (ABCC). Роботу очолював J. William Hollinsworth (1994), який був керівником медичного сервісного центру Каліфорнійського університету в Сан-Дієго [214]. На цей раз батарея тестів по визначенню біологічного віку складалася з 9 показників. Визначалися: 1) еластичність шкіри, 2) систолічний кров'яний тиск, 3) життєва ємність легень, 4) сила кисті, 5) час згасання світла, 6) вібраційна чутливість, 7) гострота зору, 8) гострота слуху, 9) рівень холестеролу в сироватці крові [214].

Надалі дослідження по вивченню БВ були продовжені Фондом з вивчення впливу іонізуючого випромінювання (RERF), наступником ABCC. Однак, RERF в своїх дослідженнях використовувала тільки 6 параметрів з 9 первинних: 1) силу кисті, 2) еластичність шкіри, 3) вібраційну чутливість, 4) час згасання світла, 5) гостроту слуху, 6) обсяг акомодатції кришталика. Всупереч поширеній серед більшості вчених думки про негативний (прискорюючий) вплив іонізуючого випромінювання на процеси старіння, дані досліджень RERF свідчили про відсутність впливу радіації на ці процеси.

В Інституті геронтології АМН України розроблено концептуальні і практичні основи кількісної оцінки здоров'я людини на основі визначення БВ на популяційному і індивідуальному рівні. Дослідження Д. Чеботарьова, О. Коркушко, А. Токаря, В. Войтенка, А. Решетюка, А. Полюхова, Ю. Ярошенка, А. Писарука, В. Шатило, Л. Єни, М. Ахаладзе заклали основу для подальших розробок цієї проблеми в експериментальному, популяційному, клінічному і професійному напрямках [3-11, 18-21, 87, 88, 93, 94, 102].

Так, в експериментальних дослідженнях А. Вайсермана (1993) розроблений і апробований комплекс тестів для визначення міжлінійних і статевих відмінностей БВ мухи *Drosophila*, які є одним з модельних об'єктів в біології старіння [16].

Проведені раніше в ряді регіонів дослідження темпів старіння населення показали, що популяційною основою формування високого рівня регіонального довгожителства є уповільнення темпів старіння популяцій. На основі визначення БВ Л. Єною і співавт. (1999) показано, що різна швидкість старіння в популяціях, що відрізняються за етнічною приналежністю в регіонах проживання, поєднується з якісною своєрідністю цього процесу, що знаходить відображення і в превалюванні тієї чи іншої вікзалежної патології [35]. В популяціях з прискореним темпом старіння реєструється висока частота кардіо- та цереброваскулярної патології.

У роботах А. Токаря та В. Войтенка (1981) відзначені статеві відмінності в темпах старіння: жінки старіють повільніше чоловіків [93].

Хоча всі перераховані дослідження підтверджували можливість виконання кількісного виміру старіння, але всі вони не співвідносилися з індивідуальною тривалістю життя. Незважаючи на це, Hiroshi Shimokata з колегами (1987) з Нагойського університету (Японія) використовували тести для вимірювання старіння з метою оцінки різних терапевтичних втручань, що дозволяють зменшувати біологічний вік (цит. за А. Valinsky, 1994) [122].

У 1990 році, А. Ruiz-Torres, професор з науково-дослідного інституту геронтології в Мадриді, розробив просту батарею тестів з шістьма параметрами для визначення БВ [349]. Оригінальність його системи оцінки БВ, на думку W. Dean, полягає в тому, що, по-перше, введені в формулу параметри безпосередньо пов'язані з його теорією старіння, по-друге, "нормалізація" параметрів повинна позитивно впливати на динаміку БВ (зменшуючи його), і по-третє, ці дослідження повинні ініціювати розробку ефективних геропротекторних засобів [173].

Інші підходи до вимірювання старіння. Тісно співвідноситься з концепцією вимірювання старіння оцінка факторів ризику здоров'я, запропонована С. Lewis & J. Robbins (1994) [346]. Оцінка ризик-факторів дозволяє виділити провідну причину смерті в кожній віковій групі і в кінцевому підсумку, на основі цих даних, "ризик-вік". Цей підхід досі широко використовується Центром контролю за захворюваністю і Товариством перспективної медицини (США).

Іншим ініціатором вимірювання старіння був доктор Robert Morgan, керівник Тихоокеанської аспірантури в області фізіології (США). R. Morgan (1986) розробив простий тест для визначення БВ у дорослого населення, що складається з трьох параметрів [304]. Ці тести (тиск крові, акомодация кришталика, гострота слуху) порівнюються з середньо-популяційними нормативами. Метод R. Morgan вважається одним з найбільш апробованих методів кількісної оцінки ступеня старіння окремих фізіологічних систем організму і використовується багатьма вченими для оцінки ефективності лікувальної терапії.

Доктор Daniel Hershey, професор факультету хімічної та ядерної техніки університету Цинцинаті (США), автор ентропійної теорії старіння, розробив метод розрахунку ентропії у живих організмів, виходячи з рівня базального метаболізму (1994) [207]. Об'єднавши в єдине ціле термодинаміку, геронтологію і техніку, D. Hershey створив калориметричну камеру з комп'ютерною програмою, за допомогою якої визначався рівень базального метаболізму (BMR) і обчислювалася ентропія. Ці розрахунки дозволяли D. Hershey будувати "life span tracks" ("лінії тривалості життя") для індивідуумів і прогнозувати передбачувану тривалість життя. Ентропійні характеристики для оцінки біологічного віку та функціонального стану організму використані І. Герасимовим та І. Зайцевим (1995, 1996) [29, 30].

Багато вчених відзначають тісний кореляційний зв'язок між максимальним споживанням кисню (VO_{2max}) і процесами старіння. Вони

вважають, що VO_{2max} може бути одним з найбільш інформативних параметрів для оцінки БВ. Однак, метод визначення VO_{2max} занадто складний, дорогий і, що важливо, на думку W. Dean (1988) [173], для його виконання необхідно заручитися згодою обстежуваного. Доктор Wojtek J. Chodzko-Zajko (1994) [157] визначав індекс фізичного стану (IPS), заснований на неінвазивних методах досліджень, який тісно корелював з VO_{2max} . Його дослідження показали, що IPS є прекрасним біомаркером БВ.

Доктор R. Hochschild (1983) [212], незалежний дослідник з Corona Del Mar (США) розробив прилад для автоматизованої оцінки ступеня старіння, заснований на батареї тестів з 12 показників. Тести, що використовуються в його приладі, майже ідентичні тим, що запропонував J. Dirken (1972) [176]. Винахід R. Hochschild значно полегшив трудомісткий процес обробки даних. Автоматизація процесу істотно здешевлює дослідження, значно зменшує ймовірність похибки оператора, який проводить дослідження. Однак, на думку деяких учених недоліком системи R. Hochschild є відсутність в батареї тестів біохімічних показників, а також параметрів, які відображають стан серцево-судинної системи. При цьому, без сумніву, подібний підхід є найбільш перспективним.

Досить велика кількість робіт присвячена використанню окремих показників фізіологічних систем для оцінки БВ. Так, В. Дюндікова і А. Пленін (1979) [34] пропонували визначати БВ за показниками окислювально-відновних процесів. З. Сільвон (1979), порівнюючи величини середньо-групового БВ у людей при розрахунку хвилинного об'єму крові і артеріального тиску із застосуванням регресії прямим і зворотним методами, показав помилковість прямого методу при визначенні БВ в крайніх вікових групах [90]. Т. Колупаєва і В. Шахбазов (1998, 1999) застосували метод визначення БВ, що дозволяє оцінити рівень здоров'я за відсотком електронегативних ядер в пробі клітин букального епітелію [103, 104]. Метод дозволив спростити спосіб оцінки ефективності реабілітації.

Комп'ютерна оптична топографія стану опорно-рухового апарату дала можливість Л. Білозеровій і В. Клестову (2000) оцінювати біологічне дозрівання скелета, що в свою чергу дозволило провести оцінку біологічного віку по асиметрії скелета [11].

В. Новосельцев (2000), розглядаючи старіння як вікове зниження гомеостатичної здатності організму в результаті прямої дії вільних радикалів, пропонує індивідуальні значення гомеостатичної здатності використовувати в якості БВ [68]. В. Офіцеров (1983) біологічний вік оцінював з точки зору вікової адаптації м'язових клітин серця [69].

В. Крутько (1997) висувається гіпотеза про те, що кожен з реєстрованих життєво важливих функціональних параметрів, характеризує БВ тієї окремої системи організму, яку представляє даний параметр, і БВ організму в цілому визначається через середньозважене відхилення БВ [61]. Використовуючи т.зв. «індекс маразму» (як міри біологічного віку), розроблений в канадських когортних дослідженнях, гонконгські вчені W. Goggins, J. Woo і ін. (2005) на прикладі китайської популяції вважають, що статеві відмінності очікуваної тривалості життя мають під собою генетичну основу, не пов'язану з дряхлістю [191].

Функціональні і структурні зміни органів, систем і організму загалом, що відбуваються з віком, характеризуються великими індивідуальними відмінностями. Саме біологічний вік передбачає врахування кількісних характеристик вікових змін цих органів і систем, обмінних процесів, регуляторних механізмів, що забезпечують життєздатність людини.

За даними Фролькіса В.В. (1995), величина одних біологічних параметрів (артеріальний тиск, вміст холестерину в крові) з віком прогресивно зростає, тоді як величина інших (тканинне дихання, активність багатьох ферментів, синтез ряду білків, основний обмін) знижується [97]. Показники морфологічного складу крові (число еритроцитів, тромбоцитів), за даними автора, підтримуються на відносно стабільному рівні протягом життя.

Старіння може відбуватись за двома варіантами – фізіологічному або патологічному, прискореному. Фізіологічне старіння є передумовою активного довголіття, тоді як прискорене старіння сприяє розвитку патологічних станів і захворювань. Відомо, що постаріння людини найчастіше проходить по передчасному, прискореному типу, яке сприяє розвитку патологічних станів і захворювань. При передчасному постарінні біологічний вік людини випереджає його календарний вік. Профілактика прискореного старіння найбільш ефективна на ранніх етапах його розвитку. Тому розробка підходів до діагностики прискореного старіння, шляхом визначення біологічного віку, має важливе значення. Дані про БВ необхідні для правильної оцінки органів і систем старіючої людини, її стану здоров'я, виявлення передчасного старіння. Використовуючи показники БВ індивідуума, можна об'єктивно оцінити ефективність дій, направлених на зменшення проявів старіння.

Існує велика кількість визначень БВ. Багато дослідників пропонують, поряд з визначенням БВ організму в цілому (інтегральний БВ), визначати БВ його систем – нервової, серцево-судинної, дихальної та інших, і навіть клітинний БВ. Крім того, деякі виділяють психологічний, інтелектуальний, соціальний вік людини. Таким чином, БВ треба розглядати як математичну модель функціональних можливостей організму, його працездатності. При фізіологічному старінні індивідуума його біологічний і календарний вік співпадають. Різниця в показниках БВ і ХВ дає змогу визначити ступінь постаріння індивідуума. Необхідно відмітити, що не кожний показник функціонального стану органів і систем може бути використаний для визначення БВ. Для цього можна використовувати тільки ті показники, які суттєво змінюються з віком.

Найбільш часто модель визначення БВ будується на множинній лінійній регресії між ХВ і маркерами старіння. До тестів, які використовуються для визначення БВ, ставляться певні вимоги. Тести повинні корелювати з віком і бути надійними, тобто при повторних дослідженнях одного і того ж

індивідуума давати порівнювані результати. Вони повинні бути інформативними, простими у виконанні і їх застосування має бути доступним у осіб будь-якого віку. Застосування комплексу тестів для подальшого обрахунку БВ на основі рівняння множинної регресії дає можливість більш точно визначити БВ, аніж при використанні якого-небудь одного тесту.

Для більш детальної характеристики індивідуального постаріння людини проводять визначення парціального біологічного віку, яке відображає постаріння різних систем організму: кардіопульмональний вік, функціональний вік серцево-судинної системи, нервової, дихальної та ін.

Для визначення діапазону адаптації функціональних можливостей необхідно проведення навантажувальних тестів з урахуванням рівня фізичної працездатності, яка закономірно знижується з віком. Рівень фізичної працездатності, в свою чергу, залежить від функціонального стану серцево-судинної системи, її резервних можливостей. Це положення підтверджує тісний зв'язок між рівнем потужності субмаксимального навантаження і величини максимального хвилинного об'єму кровообігу. Отже, визначивши величину потужності субмаксимального навантаження у конкретної особи, можна прогнозувати функціональний вік його серцево-судинної системи і всього організму в цілому.

Останнім часом виходить багато робіт, присвячених вивченню фізіологічних і молекулярних біомаркерів старіння. Команда британських геронтологів з університетів Кембриджу, Бірмінгема, Единбурга і Ньюкасла провела дослідження, за результатами якого була складена панель біомаркерів здорового старіння. Для пошуку таких біомаркерів британські дослідники зосередилися на кількох областях:

- фізичної здатності, пізнанні;
- функції опорно-рухового апарату;
- фізіологічній;
- ендокринній;
- імунній та сенсорних функціях.

Пропонована група маркерів була обрана з тих, які найкраще ідентифіковані і для яких є переконливі докази, що підтверджують сильні асоціації з фенотипами старіння. Вони, ймовірно, будуть економічно ефективними та практичними для використання в більш масштабних дослідженнях.

У 2018 році вийшло велике дослідження міжнародної групи дослідників, присвячене пошуку ефективних біомаркерів старіння в рамках концепції frailty (старечої астенії). Автори даного дослідження визначають frailty як «основний фенотип прискороного старіння, що описує мультиорганну дисфункцію або мультиморбідність (тобто наявність 2 хронічних захворювань і більше, етіологічно і патогенетично не пов'язаних між собою) разом з підвищеною вразливістю до додаткових захворювань у людей похилого віку». В якості основи своєї роботи вчені використовували бази даних експресії генів (<http://genomics.senescence.info/genes>, включаючи GenAge, AnAge, LongevityMap, CellAge, DrugAge, Digital Aging Atlas) для ідентифікації генів, регульованих в процесі старіння, довголіття і пов'язаних з віком захворювань. При цьому вони приділили особливу увагу факторам і молекулам, що виявляються в біологічних рідинах в якості потенційних біомаркерів. На першому етапі роботи були ідентифіковані фактори, широко виражені і пов'язані з декількома шляхами «відмінних ознак старіння», а також вже використовуються як біомаркери при діагностиці вікових патологій. Потім цей набір біомаркерів був розширений у відповідності з досвідом авторів дослідження.

Медицина і охорона здоров'я вже сьогодні вважаються одними із стратегічних і перспективних областей з точки зору ефективного впровадження штучного інтелекту (ШІ). Використання ШІ може масово підвищити точність діагностики, полегшити життя пацієнтам з різними захворюваннями, підвищити швидкість розробки і випуску нових ліків. В даний час методи ШІ, зокрема нейронні мережі, навчають визначати

біологічний вік людини. Обробляючи результати звичайних клінічних показників крові, вчені виділили п'ять найбільш значущих біологічних маркерів: альбумін, глюкозу, сечовину, креатинін і еритроцити. При такій кількості біомаркерів нейронні мережі визначають вік з точністю 70 %. Збільшивши кількість параметрів до 41, дослідники досягли 83,5 % точності. Вчені незалежно навчили 21 нейронну мережу з різною топологічною структурою, а потім об'єднали їх в одну загальну модель. Дослідники показали, що така кількість мереж повністю забезпечує достатню точність, і збільшити її можна тільки за рахунок розширення обсягу даних або кількості параметрів. Дослідження ініційовані компанією Insilico Medicine (Університет Джона Хопкінса, Балтімор, США). Це провідна компанія в області розробки штучного інтелекту для вирішення завдань, пов'язаних зі старінням. Дані лабораторних аналізів для навчання нейронних мереж були надані найбільшою незалежною діагностичною лабораторією в Східній Європі "ИНВИТРО". Так, на навчання нейромереж знадобилося 56 тисяч зразків і ще 6200 – на тестування.

Діагностика темпу старіння проводиться з метою оцінки ризику розвитку асоційованої з віком патології і оцінки впливу профілактичних та лікувальних заходів [54, 60, 143, 394]. В даний час в геронтології зазвичай використовується діагностика темпу старіння за допомогою розрахунку БВ. Загальна концепція БВ заснована на припущенні, що індивідуальна швидкість старіння може в значній мірі варіювати навіть в одних і тих же людей [54, 60, 143,367]. Розрахунок БВ в більшості робіт базується на вимірюванні кількісних показників, що іменуються біологічними маркерами старіння. Ці показники повинні досить високо корелювати з віком, бути доступними для вимірювання в клінічних умовах і мало залежати від актуальних патологічних станів. В якості біологічних маркерів можуть виступати найрізноманітніші показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [146]. В даний час немає загальноприйнятого набору таких маркерів. У ряді досліджень було

показано, що вікові зміни в різних органах і системах розвиваються з різною швидкістю («гетерохронність» старіння) [54, 367].

У Європі був реалізований масштабний комплексний проект MARK-AGE (European Study to Establish Biomarkers of Human Ageing) (2008-2013 pp). Основною метою цього проекту було визначення оптимального набору біологічних маркерів старіння і методів їх вимірювання. Досліджено вибірки з популяцій населення 14 країн Європи. Однак навіть після завершення цього проекту не вдалося отримати ідеальний, загальноприйнятий набір біологічних маркерів старіння.

Так, наприклад, в дослідженні Dunedin Study birth cohort [146], серед 954 учасників розрахунковий БВ варіював від 30 до 45 років при середньому хронологічному віці 38 років. БВ в цьому дослідженні оцінювали за допомогою 18 біологічних маркерів старіння. В іншому дослідженні великого колективу авторів були вивчені 1497 генів та ряд фізіологічних і біохімічних показників, таких як артеріальний тиск, рівень холестерину і глюкози крові, індекс маси тіла та ін. [367]. У цій роботі показано, що відмінності між хронологічним віком і БВ в середньому дорівнюють 7,8 року.

В останні роки для визначення БВ все частіше використовують методи штучного інтелекту. Це, в першу чергу, математичні методи, засновані на використанні штучних нейронних мереж для аналізу даних. Революція у використанні нейронних мереж з глибоким навчанням (DNN) швидко поширюється в дослідженнях процесу старіння. Подібні системи створюються і для вимірювання темпу старіння. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) дозволяє досить точно оцінити БВ людини за допомогою даних, отриманих при звичайних клінічних лабораторних дослідженнях.

Таким чином, визначення БВ має важливе значення для розуміння особливостей процесу старіння, в'яснення механізмів старіння, а також для розробки засобів геропротекторної направленості, про ефективність яких можна говорити тільки на основі визначення БВ.

Біологічні маркери старіння

Біологічний маркер старіння (БМС) – це показник стану організму, який закономірно змінюється при старінні [294, 382].

Чим вища кореляція БМС з віком, тим більша його інформативність для оцінки вікових змін. Зміни БМС з віком можуть бути нелінійними. В цьому випадку зазвичай застосовують логарифмування значень БМС для лінеаризації залежності. Лінійна залежність необхідна для побудови рівняння MLR. У разі використання нейронних мереж ця вимога не є обов'язковою.

Серед молекулярно-генетичних методів оцінки БВ найбільшу популярність здобув метод визначення довжини теломер [114, 131, 149, 150, 181, 203, 353, 397, 398, 399]. Вважалося, що вкорочення теломер з віком є лічильником часу життя і визначає його тривалість. Однак, згодом ці уявлення не підтвердилися. Виявлено, що у частини людей теломери з віком не коротшають [398]. Проте, довжина теломер корелює з віком і може використовуватися як БМС. Однак особисті варіації довжини теломер, особливо у молодих людей, досить великі. Тому одноразове визначення довжини теломер не дозволяє з достатньою точністю прогнозувати вік людини. Набагато точніше можна оцінити темп старіння шляхом вимірювання довжини теломер в однієї й тієї ж людини з досить великим інтервалом (5-10 років). Але такий підхід значно зменшує сферу застосування цього методу.

Найбільш точно вік людей і тварин характеризує ступінь метилювання промоторних ділянок певних генів. Такий набір генів вперше описаний S. Horvath і отримав назву «годинника Хорвата» або «епігенетичного годинника» [189, 216]. Цей годинник, що враховує 353 епігенетичні маркери людського геному, дозволяє визначити вік людини з дуже високою точністю ($\pm 3,6$ року). Визначений методом Хорвата вік має коефіцієнт кореляції з ХВ рівний $r = 0,96$. Можна припустити, що вікова зміна метилювання й активності певних генів лежить в основі фундаментальних молекулярних механізмів

старіння. Проведені дослідження показали, що БВ, який визначається за епігенетичним годинником, має високу кореляцію з ризиком розвитку залежної від віку патології та смертністю [189, 390, 402]. Наразі цей метод вимірювання БВ використовують вкрай рідко через дуже високу вартість. Зазвичай застосовують менш точні методи, коли вимірюють метилювання всього декількох генів. Одним з таких підходів є метод С. I. Weidner et al. [390], коли вимірюють метилювання в промоторах трьох генів: *ITGA2B*, *ASPA* і *PDE4C*. Епігенетичний вік відноситься до БВ клітин і варіює в різних тканинах.

Молекулярно-генетичні методи оцінки БВ поки недоступні в клінічній практиці. Тому залишається актуальною розробка моделей БВ на основі клінічних БМС. Крім того, є необхідність оцінити ступінь вікових змін на рівні окремих функціональних систем організму (функціональний вік) [111, 164, 249]. В результаті формується індивідуальна траєкторія і профіль старіння, а також та чи інша вікова патологія. Так, ступінь вікових змін артерій лежить в основі розвитку серцево-судинної патології.

На цей час вивчено досить багато функціональних, гематологічних, біохімічних і молекулярних БМС [116, 117, 125, 135, 143, 144, 146, 171, 175, 180, 220, 272, 275, 302, 305, 313, 344, 394].

У табл. 1 наведені загальноприйняті фізіологічні та метаболічні БМС, доступні в клінічній практиці.

Незважаючи на всі зусилля, поки немає загальноприйнятого визначення біомаркерів старіння і критеріїв їх відбору, що призвело до відсутності надійних, перевірених інструментів для оцінки здорового старіння.

Таблиця 1. Клінічні біомаркери старіння

Антропометрія	Лабораторні тести
Маса тіла	<i>Гематологічні показники</i>
Індекс маси тіла	Гематокрит
Обвід талії	Тромбоцити
Відсоток жиру в тілі	Лімфоцити
Відсоток м'язової маси	Середній корпускулярний гемоглобін
Відсоток води в тілі	Ширина розподілу еритроцитів
Слух, зір	Швидкість осідання еритроцитів
Слуховий поріг	<i>Біохімічні показники(сироватка крові)</i>
Максимальна частота звуку	Загальний білок
Гострота зору	Альбуміни
Акомодація	Глобуліни
Шкіра	Відношення альбуміни/глобуліни
Еластичність	Протромбін
Вібраційна чутливість	Загальний холестерин
Система дихання	Холестерин ЛПНГ
Життєва ємність легень	Холестерин ЛПДНГ
Об'єм форсованого видиху за 1-у секунду	Холестерин ЛПВГ
Максимальне споживання кисню	Тригліцериди
Серцево-судинна система	Глюкоза натще
Систолічний артеріальний тиск	Глюкоза через 2 години СГТТ
Пульсовий артеріальний тиск	Глікозильований гемоглобін
Варіабельність ритму серця	Активність аланінамінотрансферази
Швидкість пульсової хвилі	Сечовина
Товщина інтима-медіа артерій	Креатинін
Нервова система	Лужна фосфатаза
Швидкість реакції	Кальцій
Символ-цифровий тест	С-реактивний протеїн
Тест Шульте	Опорно-руховий апарат
Теплінг тест	Висота вертикального стрибка
	Тести на гнучкість хребта
	Час стояння на одній нозі
	Щільність кісткової тканини

Американська федерація досліджень старіння (AFAR) запропонувала такі критерії для біомаркерів старіння:

1) вони повинні прогнозувати швидкість старіння (тобто точно визначати, де людина перебуває в своїй загальній тривалості життя, і це повинен бути більш точний прогноз тривалості життя, ніж хронологічний вік);

2) вони повинні контролювати основний процес, який лежить в основі процесу старіння, а не наслідки хвороби;

3) вони повинні давати можливість проходити повторне тестування без шкоди для людини (наприклад, аналіз крові або метод візуалізації);

4) це повинні бути біомаркери, що працюють однаково на людях і на лабораторних тваринах, наприклад, таких, як миші.

Пошук біомаркерів був проведений за шістьма напрямками, відповідно шести «ознакам старіння»:

- запалення;
- мітохондрії та апоптоз;
- гомеостаз кальцію;
- фіброз;
- NMJ (нервово-м'язове з'єднання) і нейрони;
- цитоскелет і гормони.

Було проаналізовано 44 потенційних біомаркери, з яких 19 отримали високий пріоритетний бал, 22 були визначені як середній пріоритет.

З 2008 по 2013 роки в Європі був реалізований масштабний комплексний проект MARK-AGE (European Study to Establish Biomarkers of Human Ageing) з бюджетом 15907409 євро [31]. Основною метою було визначення оптимального набору біомаркерів старіння і методів їх вимірювання шляхом дослідження вибіркової популяції населення з 14 країн Європи (Moreno-Villanueva M. et al., 2015). Однак навіть після завершення проекту ідеальних і однозначно прийнятих науковим світом маркерів старіння не виявлено.

У 2017 році групою китайських вчених була опублікована робота, де представлена так звана китайська панель біомаркерів старіння [30]. Це групи найсучасніших молекулярних та інших біомаркерів старіння.

I. Молекулярні біомаркери.

1. ДНК і хромосоми:

- а) γ -H2AX;
- б) довжина теломер лейкоцитів;
- в) метилювання ДНК.

2. РНК і транскрипція:

- а) гетерогенність CD38 в CD4 + CD27 + Т-клітинах;
- б) гетерогенність CD197 в CD4 + CD25 + Т-клітинах;
- в) циркулюючі мікроРНК (miR-34a, miR-21, miR-126-3p, miR-151a-3p, miR-181a-5p, miR-1248);
- г) довгі некодуючі РНК (MIR31HG, AK156230, Meg3).

3. Метаболізм:

- а) гормон росту, інсулін, IGF-1;
- б) mTOR, pS6RP;
- в) NAD⁺, SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6;
- г) карбамілювання білків;
- д) кінцеві продукти глікування та N-глікани;
- е) тригліцериди.

4. Окислювальний стрес і мітохондрії:

- а) о-тирозин, 3-хлортирозин, 3-ніротирозин;
- б) 8-ізопростан;
- в) 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин;
- г) 8-гідроксигуанозин.

5. Старіння клітин:

- а) асоційована зі старінням бета-галактозидаза;
- б) білок p16INK4A.

6. Запалення та міжклітинний зв'язок:

- а) пов'язаний зі старінням секреторний фенотип (SASP).

II. Фенотипічні біомаркери.

1. Фізичні функції і антропометрія:

а) швидкість ходьби, вставання зі стільця, баланс стоячи, сила стиснення кисті, м'язова маса;

б) індекс маси тіла, обвід талії.

2. Риси обличчя:

а) ширина рота;

б) ширина носа;

в) відстань від рота до носа;

г) нахил кута ока.

Критерії відбору БМС для побудови панелі тестів:

1) досить висока і близька до лінійної кореляція з віком;

2) значні зміни показника з віком;

3) низька взаємна кореляція;

4) зміни показника за 10 років повинні перевищувати його міжіндивідуальну дисперсію;

5) доступність і безпека вимірювання показника.

R. Hochschild [210-213] висловив міркування щодо величини коефіцієнту кореляції між БМС і ХВ, які назвали «парадоксом Хошільда». Цей парадокс полягає в тому, що при дуже високій кореляції БМС з ХВ розрахунковий вік стає практично рівним ХВ. В цьому випадку практично зникає варіабельність темпу старіння людей. Також висувають вимогу, щоб БМС не змінювався при патології [252]. Однак таке практично неможливо. Наприклад, буде некоректно оцінювати вікові зміни серцево-судинної системи за рівнем артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.

Біомаркери використовуються також для прогнозування смертності й тривалості життя – це можуть бути як БМС, так і інші біомаркери [318]. Тривалість життя залежить не тільки від темпу старіння, а й від багатьох інших факторів. Тому по БВ не можна точно прогнозувати очікувану тривалість життя.

МАТЕМАТИЧНІ МЕТОДИ РОЗРАХУНКУ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ

БВ може як збігатися з хронологічним віком (і в цьому випадку процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний), так і значно перевищувати хронологічний. В останньому випадку старіння оцінюється як прискорене. Величина різниці між біологічним і хронологічним віком, яка вважається фізіологічною або патологічною, залежить від похибки визначення БВ. Якщо ця різниця перевищує величину стандартної похибки, то старіння можна вважати прискореним. Загальноприйнятим математичним методом оцінки біологічного віку є розрахунок рівняння множинної регресії, яке пов'язує хронологічний вік з рядом кількісних показників [60, 143, 145].

Для визначення коефіцієнтів цього рівняння використовують дані обстеження великої кількості практично здорових людей різного віку. Щоб визначити БВ людини, яку обстежують, їй проводять ряд досліджень і за отриманим рівнянням розраховують її вік. При істотному переважанні розрахункового віку людини над хронологічним робиться висновок про прискорене старіння. Для цього зазвичай використовують численні інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Рівняння множинної регресії (MLR)

Найбільш поширений метод розрахунку БВ – побудова моделі множинної лінійної регресії (MLR). Рівняння регресії – це математична формула, яка застосовується до незалежних змінних, щоб краще спрогнозувати залежну змінну, яку необхідно змодельовати. Кожна незалежна змінна пов'язана з коефіцієнтами регресії, що описують силу і знак взаємозв'язку між незалежною змінною по відношенню до залежної. Коефіцієнти регресії розраховуються в результаті виконання регресійного аналізу. Коли взаємозв'язок сильний, значення коефіцієнтів досить великі, слабкий

взаємозв'язок характеризується величинами коефіцієнтів, близькими до 0; b_0 – це відрізок, що відсікається лінією регресії. Він є очікуваним значенням залежної величини, якщо всі незалежні змінні рівні 0. Рівняння регресії може виглядати наступним чином:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

де:

Y – залежна змінна;

x_1-x_n – незалежні змінні;

b_0 – вільний член рівняння;

b_1-b_n – коефіцієнти регресії для незалежних змінних.

Відмінність між простою і множинною лінійною регресією полягає в тому, що замість лінії регресії в ній використовується гіперплощина. Перевага множинної лінійної регресії в порівнянні з простою полягає в тому, що використання в моделі декількох вхідних змінних дозволяє збільшити частку дисперсії вихідної змінної, яку можна пояснити моделлю. Для якісної оцінки моделі розраховується коефіцієнт множинної кореляції R і детермінації R^2 . Зміна коефіцієнта множинної кореляції знаходиться в межах від 0 до 1. Чим ближче його значення до 1, тим тісніший зв'язок результативної ознаки з усім набором досліджуваних факторів. Значимість рівняння множинної регресії в цілому оцінюється за допомогою F -критерію Фішера.

При додаванні в модель кожної нової змінної коефіцієнт детермінації зростає (збільшується точність моделі). Скоригований R -квадрат завжди трохи менший, ніж множинний R -квадрат, тому що він відображає всю складність моделі (кількість змінних) і пов'язаний з набором вихідних даних. Отже, скоригований R -квадрат є більш точною мірою для оцінки результатів роботи моделі.

Класичний підхід до оцінювання параметрів лінійної моделі множинної регресії заснований на використанні методу найменших квадратів (МНК),

який дозволяє отримати такі оцінки параметрів, при яких сума квадратів відхилень фактичних значень результативної ознаки Y від розрахункових Y мінімальна.

Слід зазначити, що найбільші труднощі у використанні апарату множинної регресії виникають при наявності мультиколінеарності факторних ознак (наявність високої кореляції між вхідними змінними моделі). В результаті варіація у вихідних даних перестає бути повністю незалежною і тому неможливо оцінити вплив кожного фактора окремо. Для боротьби з мультиколінеарністю використовуються різні методи, наприклад, видалення з процедури дублюючих змінних, комбінування змінних, метод головних компонент та ін. Бажано прагнути створити модель, в якій мінімальний набір незалежних змінних зможе пояснити найбільшу частку дисперсії залежної змінної.

Однією з основних проблем побудови рівняння множинної регресії є визначення оптимального числа предикторів для розрахунку залежної змінної. Найбільш прийнятним способом відбору предикторів є покрокова регресія. В цьому випадку в модель будуть покроково включатися (або вилучатися) змінні, які вносять найбільший (найменший) внесок в регресію на даному етапі. Сутність цього методу полягає в послідовному додаванні (або вилученні) факторів в рівняння регресії і подальшій перевірці їх значимості. Найкраще зупинитися на кроці, коли коефіцієнт детермінації ще не найбільший, однак всі показники моделі вже є значущими.

При перевірці значимості введеного предиктору визначається, наскільки зменшується сума квадратів залишків і збільшується величина множинного коефіцієнта кореляції. Одночасно можна вилучати фактори, що стали незначущими на основі t-критерію Стьюдента. Фактор є незначним, якщо його включення в рівняння регресії тільки змінює значення коефіцієнтів регресії без зменшення суми квадратів залишків і не збільшує їх значення. Якщо при включенні в модель відповідного фактора величина множинного

коефіцієнта кореляції збільшується, а коефіцієнт регресії не змінюється (або змінюється несуттєво), то дана ознака істотна. Якщо ж при включенні в модель незалежного показника коефіцієнти регресії змінюють не тільки величину, але й знаки, а множинний коефіцієнт кореляції не зростає, то даний показник недоцільно включати в модель.

Особливу увагу потрібно звернути на аналіз залишків моделі. Результати, отримані при аналізі залишків, є важливим доповненням до значення коефіцієнта детермінації при перевірці адекватності побудованої моделі. Також аналіз залишків дозволяє виявити неадекватні відхилення даних і проаналізувати їх.

В табл. 2 наведений приклад побудови моделі множинної регресії, виконаної в програмі Statistica 7.0.

Таблиця 2. Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 7.0 (N = 207)

R = 0,683; R ² = 0,467; Adjusted R ² = 0,451; F(6, 200) = 29,27; p < 0,001; стандартна похибка оцінки віку: 11,85						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (200)	p
Intercept			-17,44	7,18	-2,43	0,0161
САТ, мм рт. ст.	0,56	0,09	0,47	0,07	6,43	0,0000
Глюкоза, ммоль/л	0,14	0,05	1,44	0,56	2,58	0,0105
Обвід талії, см	0,42	0,12	0,43	0,12	3,58	0,0004
Маса тіла, кг	-0,67	0,13	-0,60	0,11	-5,32	0,0000
ІМТ, кг/м ²	0,34	0,12	0,82	0,30	2,77	0,0061
ДАТ, мм рт. ст.	-0,12	0,08	-0,19	0,13	-1,47	0,1431

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, *R*² – коефіцієнт детермінації моделі, *Adjusted R*² – скоригований *R*-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), *F* – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при *p* < 0,05).

Для написання формули множинної регресії використовуємо стовпчик b , який містить коефіцієнти регресії для кожного предиктора.

$$\text{БВ} = 0,47 \cdot \text{САТ} + 1,44 \cdot \text{Глюкоза} + 0,43 \cdot \text{Обвід талії} - 0,6 \cdot \text{Маса тіла} + \\ + 0,82 \cdot \text{ІМТ} - 0,19 \cdot \text{ДАТ} - 17,44$$

Коефіцієнт кореляції предикторів з залежним показником (БВ) $R = 0,683$ означає високий кореляційний зв'язок предикторів з залежною змінною. Коефіцієнт детермінації моделі $R^2 = 0,467$ показує, що 46,7 % дисперсії показника БВ можна пояснити за допомогою предикторів, що увійшли в модель. Критерій Фішера $F = 29,3$ ($p < 0,001$) свідчить про високу значимість моделі. Використовуючи її можемо розраховувати БВ з достатньою точністю. Знак перед БМС характеризує спрямованість його кореляційного зв'язку з залежним показником, тобто з БВ в нашому прикладі.

Особливу увагу потрібно звернути на невідповідність знаків перед предикторами в моделі і при аналізі попарних кореляцій. Різний знак в рівнянні перед показником «Маса тіла» та ІМТ пояснюється мультиколінеарністю, тому що ІМТ розраховується з використанням показника «Маса тіла», а ці показники взаємопов'язані. У таких випадках потрібно перерахувати формулу, залишивши один показник з двох, наприклад, ІМТ.

Для оцінки достовірності входження предиктора в модель розраховується p -value (останній стовпчик таблиці). Видно, що показник ДАТ недостовірно увійшов в модель, інші показники – достовірно ($p < 0,05$). У зв'язку з цим, при подальшому моделюванні можемо прибрати і цей предиктор. Стандартизований коефіцієнт регресії показує, на скільки сигм зміниться в середньому результат Y , якщо відповідний предиктор X змінити на одну сигму при незмінному середньому рівні інших предикторів. Стандартизовані коефіцієнти регресії можна порівнювати між собою, оскільки вони

розраховувались за нормованими і центрованими змінними. Стандартизований коефіцієнт регресії може бути корисний при відсіві малоінформативних БМС (тих, у яких найменше значення коефіцієнта). Таким чином, точність моделі покращиться, якщо ми створимо нову формулу без двох показників: «Маса тіла» і ДАТ.

Корекція систематичної похибки регресійного методу

При розрахунку віку за допомогою MLR за значеннями показників, що мають місце у конкретної людини, виникає систематична похибка. На рис. 2 наведено приклад такого розрахунку. Видно, що у молодих людей розрахунковий вік (РВ) значно вищий їх ХВ, а у старих – нижчий. При цьому лінія регресії зміщена вгору на початку координат і проходить під кутом, меншим 45°. Величина похибки розрахунку віку, що визначається як РВ-БВ, високо корелює з ХВ (рис. 3). Ця похибка є математичним артефактом [71].

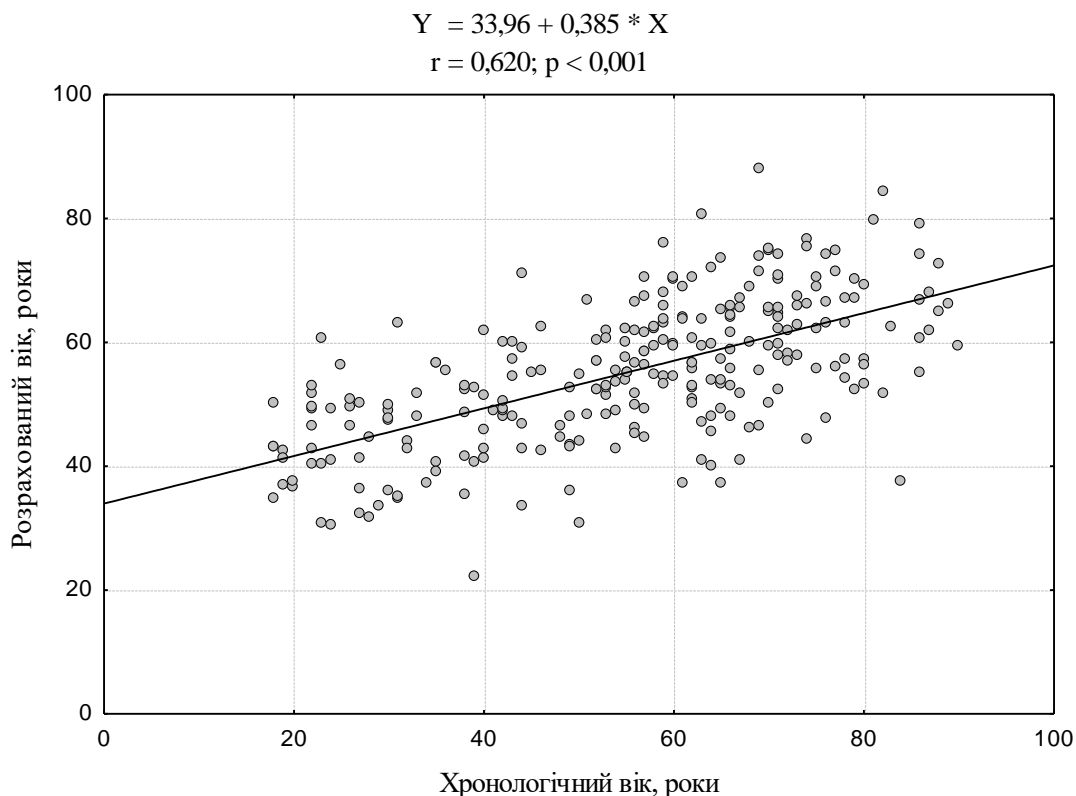


Рисунок 2. Кореляція між хронологічним та розрахунковим віком

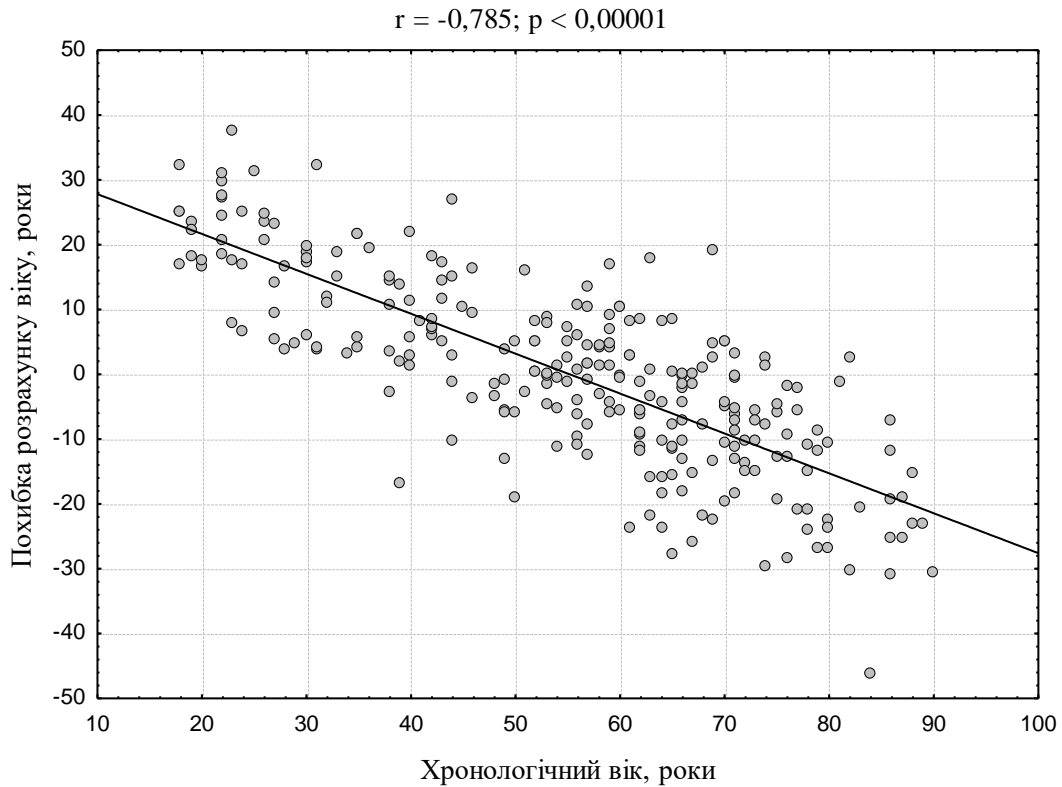


Рисунок 3. Залежність похибки розрахунку віку від хронологічного віку

Нами запропоновано наступний метод усунення систематичної похибки MLR. Для усунення цієї похибки потрібно, щоб точки групувалися навколо лінії, що проходить через початок координат під кутом 45° . Ця лінія задовольняє умові: $Y = X$. Ідея корекції похибки розрахунку віку полягає в тому, щоб перемістити точки вертикально так, щоб їх початкові відстані до лінії регресії (PB vs XB) збереглися (рис. 4). При цьому точки повинні групуватися навколо діагональної лінії і їх відстані до цієї лінії повинні дорівнювати початковим відстаням.

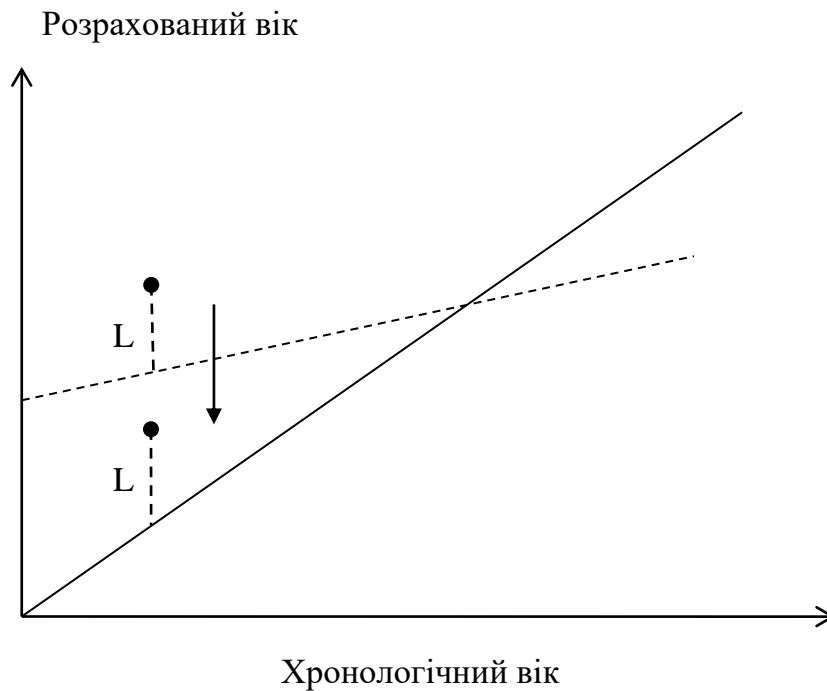


Рисунок 4. Принцип перенесення точок для корекції похибки регресійного методу

Алгоритм перетворення наступний. Спочатку обчислюється відстань (L) по вертикалі від кожної точки, що представляє дані обстеження людей, до лінії регресії PB vs XB (пунктирна лінія на рис. 4).

$$L = PB - Y$$

$$Y = (k_1 + k_2) XB, \text{ де}$$

L – відстань по вертикалі від кожної точки, що представляє дані обстеження людей, до лінії регресії PB проти XB (пунктирна лінія на рис. 4);

Y – вік, обчислений за рівнянням регресії при певному значенні XB ;

k_1 і k_2 – коефіцієнти цього рівняння (в нашому прикладі):

$$Y = (33,96 + 0,385) \cdot XB.$$

Потім розраховуємо величину PB після корекції (PB_c) за такою формулою:

$$PB_c = XB + (PB - Y) \text{ або } PB_c = PB + XB(1 - k_2) - k_1$$

Графічно це еквівалентно вертикальному переносу точок на графіку. При цьому точки молодих людей будуть зміщуватися вниз, а точки старих – вгору. В результаті усувається систематична похибка розрахунку віку, але повністю зберігається початкова дисперсія точок. На рис. 5 наведені точки, що відповідають розрахунковому віку людей після корекції. Як видно з рис. 5, кореляція розрахункового віку з ХВ для нашого прикладу стає значно вищою (0,899 vs 0,620), а стандартна похибка розрахунку віку зменшується до 8,9 року, в порівнянні з 14,4 року до корекції. Після застосування методу корекції розрахунку віку, похибка розрахункового віку перестає корелювати з ХВ (рис. 6). Це свідчить про адекватність запропонованого методу корекції.

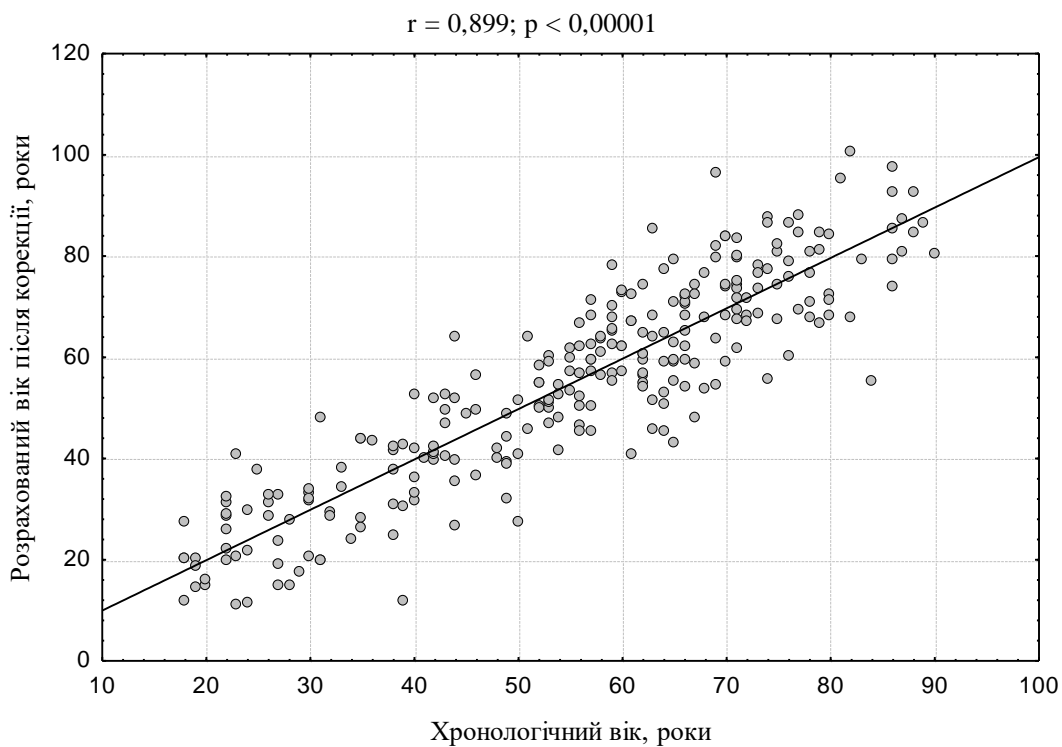


Рисунок 5. Кореляція хронологічного і розрахункового віку після корекції

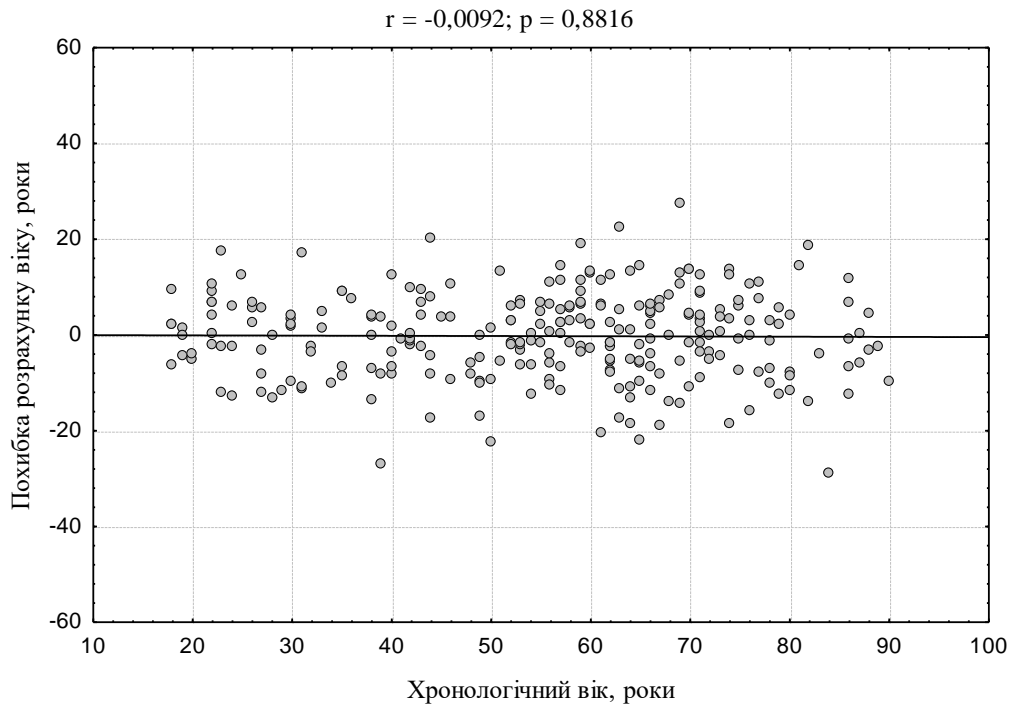


Рисунок 6. Залежність похибки розрахунку віку від хронологічного віку після корекції

Темп старіння визначається як різниця між розрахунковим (біологічним) віком та НБВ. Для коректного розрахунку темпу старіння, як різниці між БВ і ХВ, було запроваджено поняття належного біологічного віку (НБВ). НБВ розраховувався по лінії регресії на графіку, де за шкалою X відкладено ХВ, а за шкалою Y – БВ (рис. 2).

$НБВ = k_1 + k_2 \cdot ХВ$, де k_1 та k_2 – коефіцієнти рівняння регресії.

Можна перетворити вихідну формулу розрахунку БВ, отриману в результаті множинної регресії біомаркерів з ХВ так, щоб лінія регресії проходила через початок координат під кутом 45 і не було систематичної похибки розрахунку віку. В результаті отримаємо відкоригований БВ (БВк), різниця якого з ХВ дасть правильне значення темпу старіння:

$$БВк = (БВ - НБВ) + ХВ; \quad БВк = БВ - (k_1 + k_2 \cdot ХВ) + ХВ;$$

$$БВк = БВ - k_1 - k_2 \cdot ХВ + ХВ; \quad БВк = БВ - k_1 + (1 - k_2) \cdot ХВ.$$

В результаті у формулі розрахунку БВ з'являється ще один член – X_B , помножений на коефіцієнт $(1 - k_2)$, а k_1 віднімається від константи рівняння множинної регресії, по якому розраховується БВ:

$$Y = (b_0 - k_1) + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + (1 - k_2) \cdot X_B.$$

Такий метод корекції доцільно використовувати за низького коефіцієнта множинної регресії рівняння розрахунку БВ ($< 0,8$).

Таким чином, запропоновані методи корекції систематичної похибки розрахунку БВ повністю усувають останню і дозволяють створювати більш точні моделі БВ.

Нейромережний метод визначення біологічного віку

В останні роки для визначення БВ все частіше використовують методи штучного інтелекту [140, 145, 160, 279, 337, 366]. Це, в першу чергу, математичні методи, засновані на використанні штучних нейронних мереж для аналізу даних. Революція у використанні нейронних мереж з глибоким навчанням (DNN) швидко поширюється в медицині. Подібні системи з'явилися і для вимірювання темпу старіння. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) дозволяє досить точно оцінити БВ людини з використанням даних, отриманих при звичайних клінічних лабораторних дослідженнях.

Штучна нейронна мережа (ШНМ) – це математична модель організації та функціонування біологічних нейронних мереж. Вона являє собою систему з'єднаних і взаємодіючих між собою простих штучних нейронів (рис. 7). Вперше такі моделі запропонували в 1943 році У. Маккалок і У. Піттс. Після розробки алгоритмів навчання ці моделі стали використовувати в практичних цілях: в задачах прогнозування, розпізнавання образів та ін. З точки зору машинного навчання, нейронна мережа являє собою окремий випадок методів розпізнавання образів, дискримінантного аналізу, методів кластеризації та ін. Можливість навчання – одне з головних переваг

нейронних мереж перед традиційними алгоритмами. Навчання полягає в знаходженні коефіцієнтів зв'язків між нейронами. В процесі навчання нейронна мережа здатна виявляти складні нелінійні залежності між вхідними та вихідними даними.

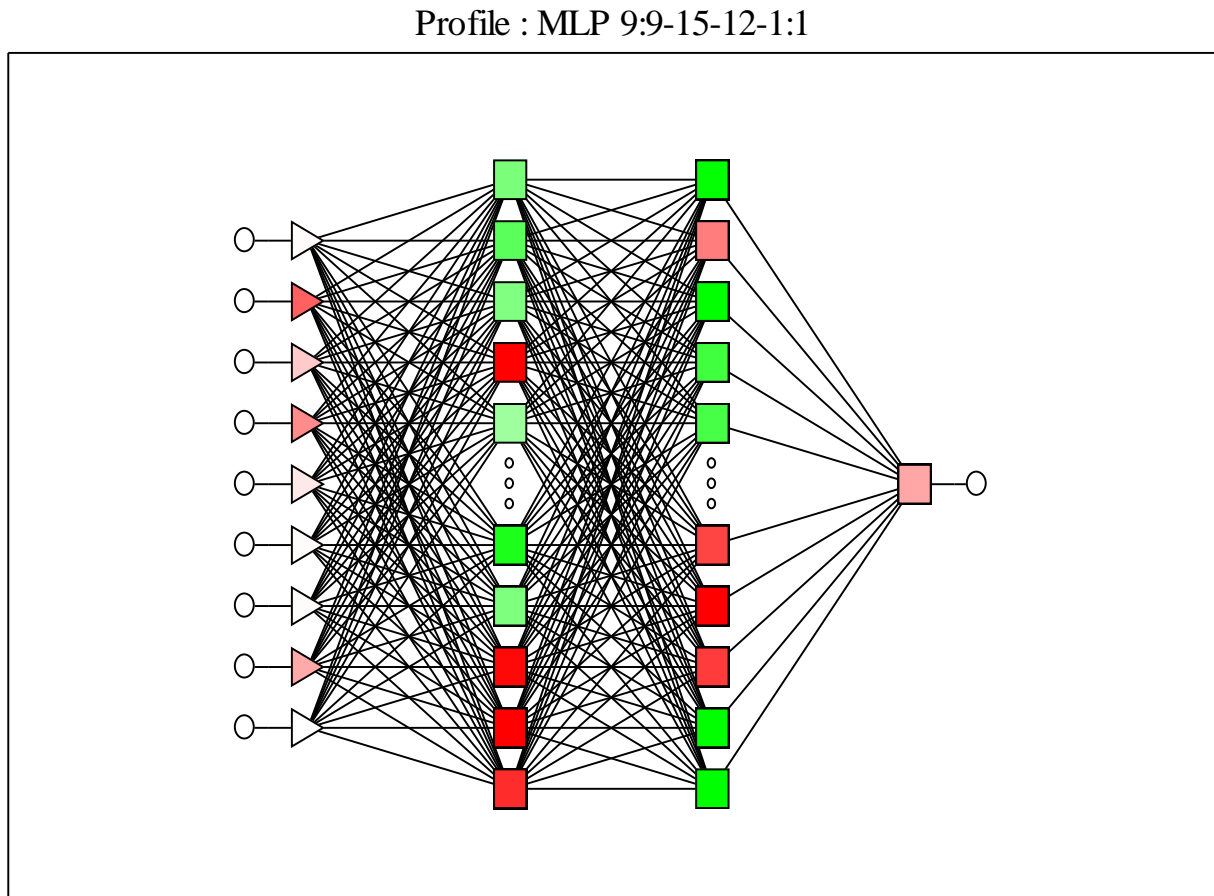


Рисунок 7. Схема штучної нейронної мережі
(рисунок з програми Statistica 7.0)

Для навчання нейронної мережі розпізнавати вік людини на її вхід подаються результати обстеження великої групи людей різного віку – значення БМС. Хронологічний вік цих людей визначається як змінна на виході нейромережі. В процесі навчання мережа шукає залежності між вхідними та вихідними даними, змінюючи вагові коефіцієнти зв'язків між нейронами. Перевірка ефективності роботи навченої ШНМ виконується на новій (контрольній) вибірці людей різного віку.

Навчена розпізнаванню віку людини нейронна мережа використовується для визначення віку людей за даними їх БМС. Якщо нейронна мережа розпізнає вік людини, який істотно перевищує його ХВ, то можна зробити висновок про прискорене старіння. Тому вік людини, розрахований нейронною мережею, логічно вважати його БВ.

У програмі Statistica версії 6.0 та вище є розділ Neural Networks, що дозволяє створювати нейронну мережу для вирішення різних завдань, в тому числі і розпізнавання віку за різними даними. У програмі реалізований як автоматичний перебір різних типів нейронних мереж, так і ручний режим із завданням різного числа проміжних шарів і нейронів у кожному з них. Нейромережі з багатьма проміжними шарами називаються мережами з глибоким навчанням (Deep Neural Networks) [337]. При створенні нейронної мережі з великою кількістю проміжних шарів і числа нейронів в них є небезпека отримати помилковий результат оцінки ефективності мережі. Це відбувається в тому випадку, коли навчальна вибірка має невеликий розмір. У цьому випадку така нейронна мережа просто запам'ятовує всі пред'явлені їй випадки і показує дуже високу ефективність розпізнавання на навчальній вибірці. Однак, на контрольній вибірці ефективність цієї нейромережі може бути значно нижчою. Зазвичай для навчання багатошарової нейронної мережі необхідний великий набір даних з числом спостережень, вимірюваних тисячами. Застосування нейронних мереж для оцінки БВ показало їх високу ефективність за всіма критеріями, зокрема відсутність систематичної похибки, властивої методам на основі MLR [160, 279, 337, 366].

Огляд математичних методів оцінки БВ, що застосовуються різними авторами, свідчить про відсутність одного загальноприйнятого стандартного методу. Тому оцінка темпу старіння по абсолютній величині різниці між БВ і ХВ є умовною і залежить від використаного методу. Це потрібно враховувати при порівнянні результатів, отриманих в різних дослідженнях.

Альтернативний метод розрахунку біологічного віку

Основним математичним методом розрахунку біологічного віку (БВ) є метод покрокової множинної регресії [111, 115, 251, 252, 256, 363]. Однак він має низку обмежень та недоліків.

1. Для отримання регресійного рівняння, що пов'язує вік людей з біомаркерами старіння, необхідні повні дані за всіма показниками кожної людини.

2. Кількість обстежених людей має бути на 2-3 порядки більша за кількість показників, відібраних для розрахунку рівняння регресії.

3. Для розрахунку БВ у окремої людини за отриманим рівнянням регресії необхідно знати значення всіх показників, що увійшли до формули.

4. Регресійна модель через свою природу завищує БВ у молодих і занижує його у старих людей.

На практиці отримати повні дані (тобто провести всі тести) у кожної людини буває важко чи навіть неможливо. Тому нами були запропоновані альтернативні методи розрахунку БВ. Одним із таких підходів є метод, заснований на розрахунку середньої величини відношень значень показників обстеженої людини до середніх популяційних значень цих показників [342]. Цей метод не має всіх перерахованих недоліків регресійного методу. Формулу БВ за цим методом одержують наступним чином:

1. Створюється батарея тестів для оцінки БВ шляхом вибору показників, які добре корелюють із віком та слабко між собою.

2. Знаходять середні значення кожного показника у різних вікових групах від 20 до 80 років, зазвичай по десятиліттях.

3. Темп старіння (ТС) людини розраховується як сума відношень значень кожного показника до середніх значень відповідних показників у тій віковій групі, до якої належить ця людина, поділена на кількість показників.

$$TC = \Sigma (I(i) / Im(i)) / N; \quad BV = XB \cdot TC, \quad (1)$$

де:

XB – хронологічний вік;

$I(i)$ – значення i -го показника;

$Im(i)$ – середнє значення i -го показника в групі людей того ж віку;

N – кількість показників, використаних при розрахунку.

Перевагою такого підходу є те, що для отримання середніх значень показників у різних вікових групах можна використовувати неповні бази даних або дані інших дослідників, які вивчали вікові зміни окремих показників. Розрахувати BV та темп старіння конкретної людини можна навіть у тому випадку, коли проведено не всі тести. Це, звісно, знижує достовірність такої оцінки.

Для отримання більш точної оцінки BV цим методом можна розрахувати відношення значення показника не із середнім його значенням у відповідній віковій групі, а з розрахунковим середнім значенням популяційного показника в даному віці (Im). Im розраховується за рівнянням регресії залежності показника від хронологічного віку (XB) у здорових людей.

$$Im = k_1 XB + k_2 \quad (2)$$

де k_1, k_2 – розрахункові коефіцієнти.

Так, для спірографічних показників існують загальноприйняті формули розрахунку середніх популяційних значень показників залежно від віку та росту людини. Однак такий метод оцінки не враховує різної значущості показників для оцінки BV . Мірою значущості показника природно вважати його коефіцієнт кореляції (R) із віком. Тому подальший розвиток методу полягає в тому, щоб при розрахунку BV врахувати ці коефіцієнти кореляції. Тоді формули розрахунку темпу старіння (TC) та BV будуть наступні:

$$TC = \Sigma (R(i) \cdot I(i) / Im(i)) / \Sigma R(i), \quad (3)$$

$$BV = XB \cdot TC.$$

Наведемо приклад розрахунку БВ чоловіка віком 60 років, у якого систолічний артеріальний тиск (САТ) дорівнює 160 мм рт. ст., а швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) дорівнює 12 мм • год⁻¹. По-перше, потрібно розрахувати середні популяційні значення САТ та ШОЕ для чоловіка 60 років за формулами регресії, отриманими заздалегідь. Нехай САТ для 60 років дорівнює 150 мм рт. ст., а ШОЕ дорівнює 10 мм • год⁻¹. Також заздалегідь встановлено, що коефіцієнти кореляції з віком для САТ та ШОЕ дорівнюють 0,3 та 0,4 відповідно. Тоді,

$$TC = (0,3 \cdot 160 / 150 + 0,4 \cdot 12/10) / (0,3 + 0,4) = 1,14,$$

$$\text{а БВ} = 60 \cdot 1,14 = 68 \text{ років.}$$

Метою дослідження стало порівняння точності оцінки БВ методом множинної регресії та альтернативним методом.

Для порівняння різних методів розрахунку БВ використали дані обстеження 110 здорових людей віком 50-80 років. Визначалися такі показники:

САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.;

ПАТ – пульсовий тиск, різниця між САТ та ДАТ, мм рт. ст.;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, мм • год⁻¹;

ІА – індекс атерогенності;

Кр – концентрація в крові креатиніну, мкмоль • л⁻¹;

ПІ – протромбіновий індекс, %.

Перевірялася нормальність розподілу показників. Виявилось, що всі показники, окрім ШОЕ, мають нормальні розподіли. Після логарифмування ШОЕ його розподіл теж став нормальним.

За даними обстеження здорових людей розраховано рівняння множинної регресії, що пов'язує значення показників та вік людей ($R = 0,64$; $p < 0,0001$):

$$BV = 0,051 \cdot ПАТ + 5,98 \cdot \log_{10} (ШОЕ) + 0,099 \cdot Kp + 0,66 \cdot IA - 0,28 \cdot ПП$$

На рис. 8 показано співвідношення між ХВ та БВ, розраховане за формулою, наведеною вище. Стандартна похибка різниці БВ-ХВ склала 4,6 року. Це достатньо висока точність моделі.

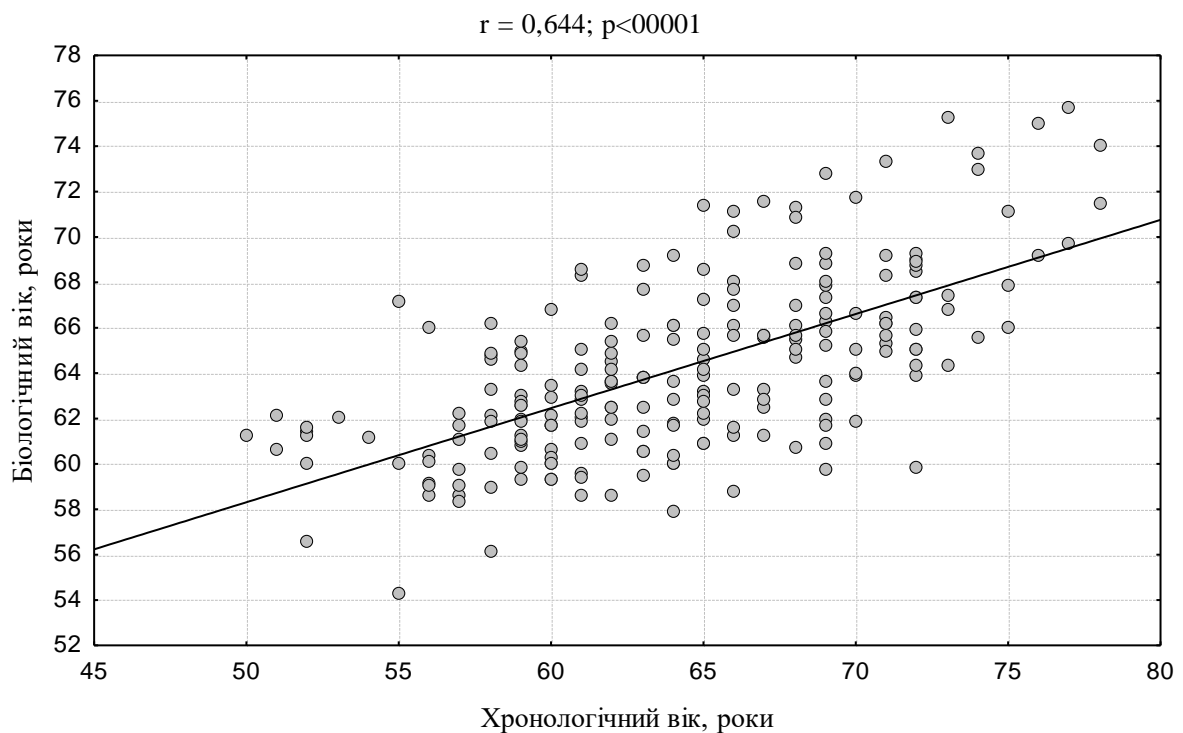


Рисунок 8. Співвідношення між біологічним і хронологічним віком (метод регресії)

На рис. 9 показано залежність абсолютної похибки визначення віку від величини хронологічного віку. Видно, що у людей, молодших за 65 років, розрахунковий вік більший за хронологічний, а у людей, старших 65 років – менший. Це типова помилка оцінки БВ за допомогою рівняння множинної регресії, яка є математичним артефактом [252].

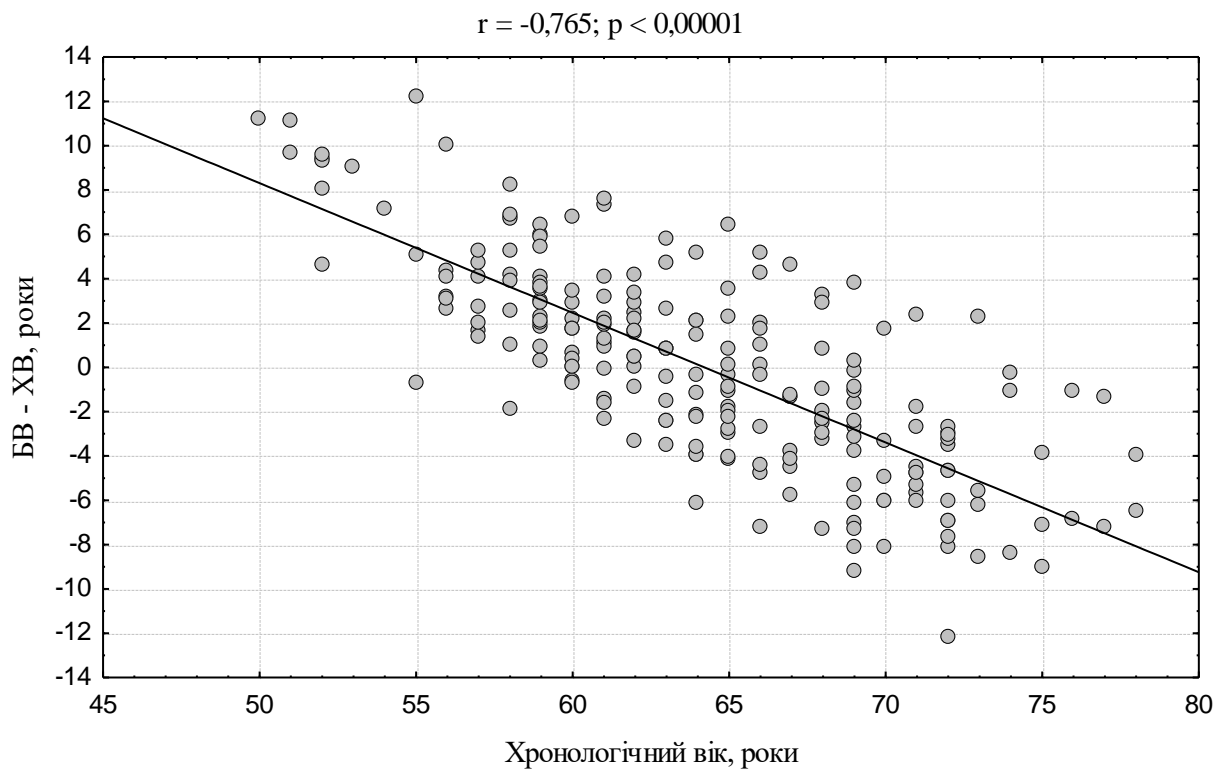


Рисунок 9. Співвідношення між хронологічним віком та відмінностями біологічного та хронологічного віку (регресійний метод)

Для усунення цього недоліку запропоновано альтернативний метод, описаний вище. Для реалізації цього методу попередньо розраховали коефіцієнти рівнянь лінійної регресії, що пов'язують значення кожного біомаркера старіння з віком обстежених людей (табл. 3).

Ці рівняння дозволяють розрахувати середні значення показників (I_m) для кожного віку, щоб потім зіставити їх із значеннями показників у конкретної людини.

Таблиця 3. Значення коефіцієнтів рівнянь лінійної регресії показників з віком

Біологічний маркер старіння	k_1	k_2
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	0,68	19,9
\log_{10} (ШОЕ), мм • год ⁻¹	0,02	0,43
Індекс атерогенності	0,06	0,013
Креатинін, мкмоль/л	0,71	16,48
Протромбіновий індекс, %	-0,558	125

На базі даних, наведених у таблиці, було розраховано середні за групою значення показників кожної людини. Потім розраховували БВ кожної людини за формулою (1). Стандартна похибка різниць БВ-ХВ у цьому випадку склала 6,3 року.

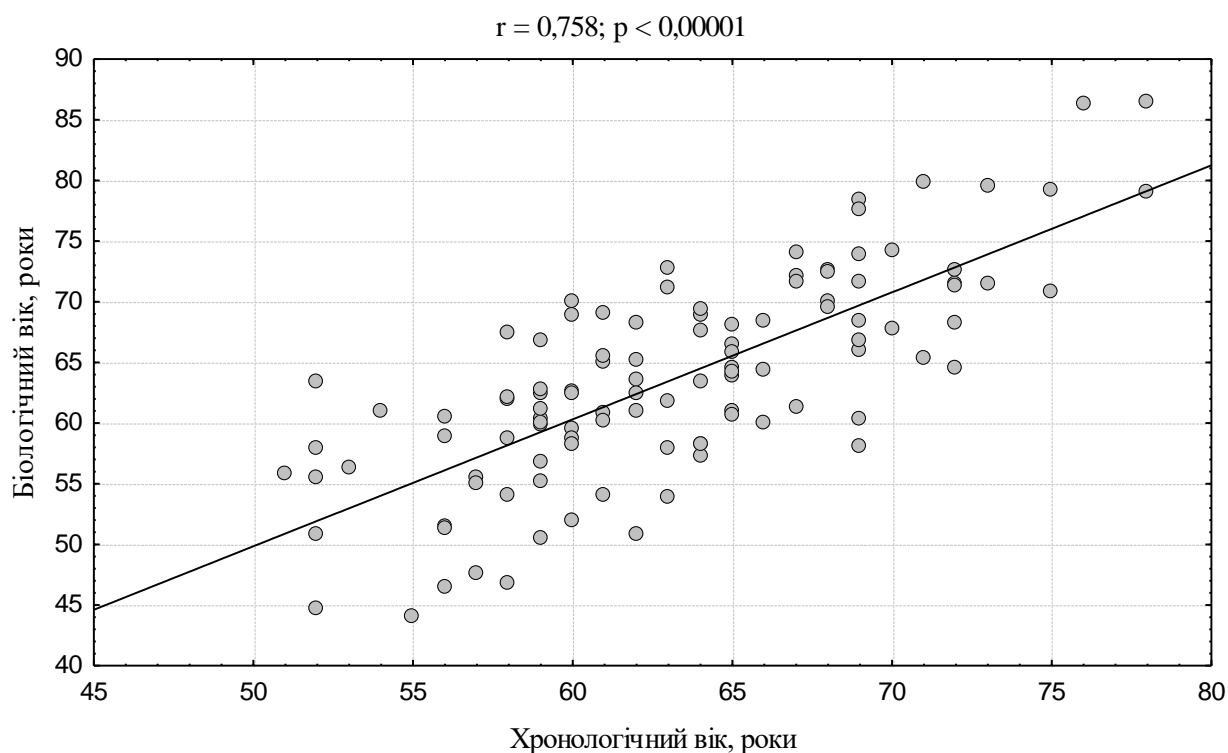


Рисунок 10. Співвідношення біологічного та хронологічного віку (альтернативний метод)

Використання вдосконаленої формули (3) дозволило знизити помилку до 5,5 року. Це трохи більше, ніж дав розрахунок методом множинної регресії. Однак, як випливає з рис. 10 та рис. 11, величина коефіцієнту множинної кореляції збільшується (0,758; $p < 00001$) та похибка розрахунку БВ перестає залежати від ХВ.

При розрахунку БВ альтернативним методом за неповними вихідними даними (наприклад, без використання протромбінового індексу), стандартна похибка різниць БВ-ХВ стає більшою і складає 7,5 року.

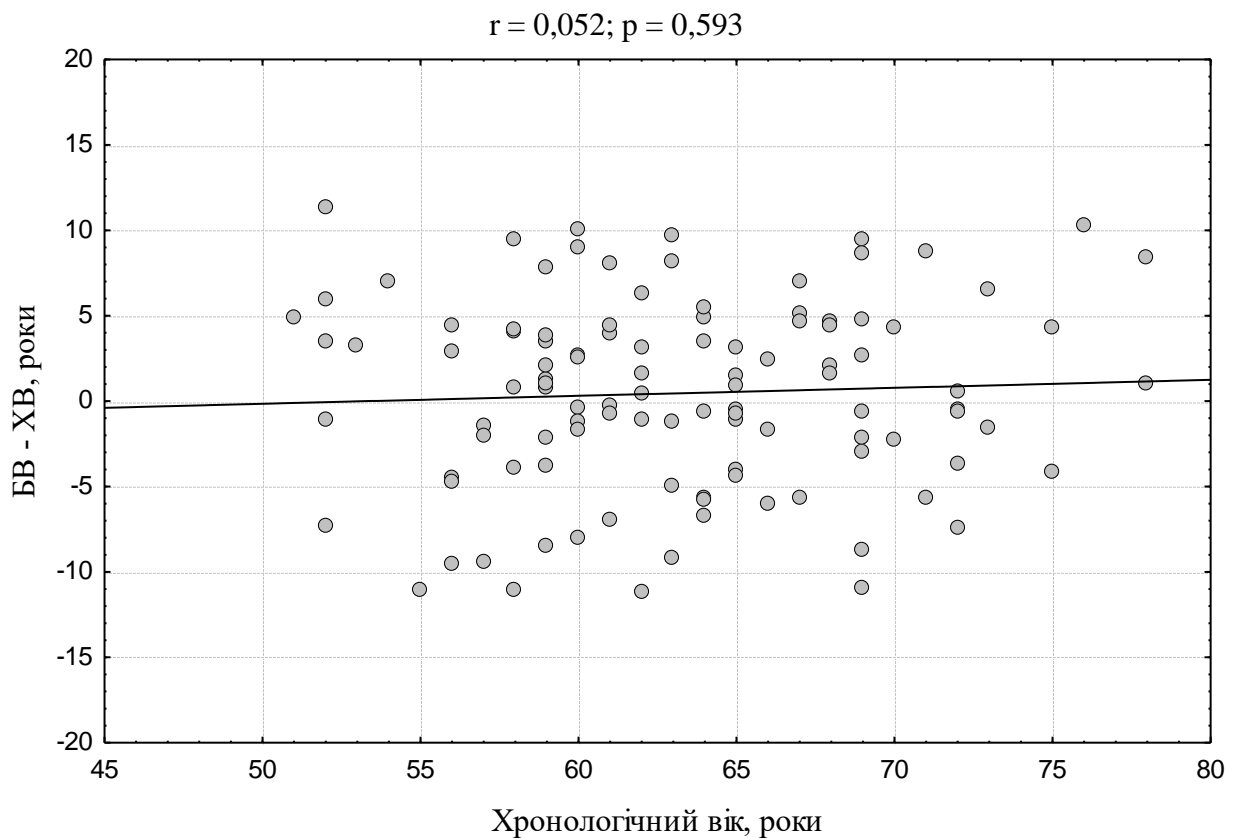


Рисунок 11. Співвідношення між хронологічним віком та різницею між біологічним та хронологічним віком (альтернативний метод)

Таким чином, запропонований нами альтернативний математичний метод розрахунку БВ має досить високу точність і позбавлений недоліків у порівнянні з методом, що базується на рівнянні множинної регресії.

Інші методи розрахунку біологічного віку

Метод головних компонент (PCA). Цей метод PCA був запропонований Nakamura E. et al. в 1988 році [142, 315, 316, 317, 318]. БМС, тісно пов'язані з ХВ, вибираються на основі кореляційного аналізу. Після цього перевіряється взаємна кореляція показників, щоб уникнути дублювання. PCA виконується з використанням БМС, які між собою не корелюють, для визначення мінімального їх набору, що пояснює більшу частину дисперсії БВ. Рівняння стандартизованого біологічного віку (BAS) будується наступним чином:

$$BAS = a (X_1 - \text{mean}_1) / SD_1 + b (X_2 - \text{mean}_2) / SD_2 + \dots + n (X_n - \text{mean}_n) / SD_n$$

Тут a, b, \dots, n є коефіцієнтами БМС (X), які можуть бути безпосередньо розраховані в PCA статистичним програмним забезпеченням. Змінна X є БМС, який був відібраний методом PCA; mean і SD означають середнє і стандартне відхилення X . Таким чином, всі змінні X перетворюються в стандартизовану форму і множаться на коефіцієнти, отримані при PCA-аналізі. Оскільки BAS не визначається роками, тому не можна безпосередньо порівнювати BAS і ХВ. Виходячи з методу розрахунку, біологічним вважається прогнозований вік суб'єктів. Таким чином, отримуємо середній ХВ суб'єктів, його стандартне відхилення та BAS (стандартне відхилення прогнозованого віку суб'єктів). Таким чином, перетворення BAS в БВ здійснюється за формулою:

$$БВ = BAS \cdot SD(ХВ) + \text{mean } ХВ.$$

Метод PCA є похідним від MLR і має ту ж систематичну похибку [224]. Щоб усунути цей ефект формули БВ, деякі дослідники ввели поправку у розрахунок БВ [179]:

$$Z = (ХВ_i - \text{mean } ХВ) \cdot (1 - b)$$

У цьому рівнянні коефіцієнт b розраховується з регресії між БВ і ХВ. Потім використовується наступне рівняння для корекції БВ [120, 396]:

$$\text{Corrected БВ} = БВ + Z$$

Підхід PCA має менше корелюючих між собою змінних для пояснення дисперсії і дозволяє уникнути деяких статистичних недоліків методу MLR, таких як спотворення на краях регресії і розрив швидкості старіння протягом життя [226]. Однак PCA, як і MLR, заснований на лінійній регресії. У той же час, оскільки метод PCA використовує БМС на основі їх кореляції з ХВ, він не вирішує парадокс БМС. Завдяки простоті і перевагам над MLR, PCA використовується дослідниками з обмеженими комп'ютерними та статистичними можливостями.

Метод Klemera and Doubal (KDM).

KDM – це метод розрахунку БВ, запропонований Klemera and Doubal в 2006 році [241]. В основі KDM лежить мінімізація відстані між лініями регресії і точками БМС в n-вимірному просторі всіх біомаркерів. Дослідження показали, що БВ, який визначається цим методом, є більш надійним предиктором смертності, ніж будь-які інші методи [156, 225, 266].

Розрахунок вимірювання біологічного віку за методом Клемера і Дубала (KDM-BA) і прискорення біологічного віку за методом Клемера і Дубала (KDM-AA):

$$\text{KDM} - \text{BA} = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) \left(\frac{k_j}{s_j^2} \right) + \frac{\text{CA}}{s_{\text{BA}}^2}}{\sum_{j=1}^m \left(\frac{k_j}{s_j^2} \right) + \frac{1}{s_{\text{BA}}^2}}$$

m – кількість головних компонентів (PCs);

x_j – j -й PC;

q_j – відрізок регресії j -PC на біологічний вік (BA), оскільки BA невідомий, його замінюють на хронологічний вік (CA), такий самий, як і нижче;

k_j – нахил регресії j -PC на BA;

s_j – середньоквадратична похибка регресії j -PC на BA;

sBA – середньоквадратична похибка регресії СА на ВА, та її можна замінити середньоквадратичною похибкою регресії всіх РС при розрахунку СА невідомого ВА.

$$\text{KDM-BA} = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{CA} + u$$

Cho I.H. et al [156] запропонували поліпшену програму розрахунку оригінальної моделі KDM, що значно спростило розрахунок (KDM2). Розширена концепція робить KDM оптимальним методом оцінки БВ. Проте застосування KDM є складним – необхідна значна математична і статистична підтримка дослідницької групи. Крім того, питання про те, чи слід включити ХВ в якості одного з БМС, залишається спірним. Але KDM в даний час є загальноприйнятим методом оцінки БВ і прогнозування смертності та захворюваності.

ЕКСПРЕС ДІАГНОСТИКА ТЕМПУ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ

Як показує клінічна практика, існує потреба в простих методах, що дозволяють проводити попередній відбір людей з ознаками прискореного старіння. Одним з найпростіших і загальнодоступних серед таких методів є використання анкет. Але для даних, одержуваних за допомогою анкети, регресійний аналіз, що традиційно використовується для цієї мети, непридатний. Це зумовлено номінальним характером показників – питань анкети. Однак, в даному випадку, ми можемо підрахувати частоту симптомів передчасного старіння в групах відносно молодих і старих людей. Для кількісної оцінки інформативності симптомів різних патологічних станів використовується формула теорії ймовірностей Байєса [166]. До таких даних також може бути застосований нейромережний аналіз. У цьому дослідженні ставилося завдання оцінити можливість експрес-діагностики темпу старіння за допомогою спеціальної розробленої анкети. Валідація панелі запитань, розміщених в цій анкеті, здійснена за допомогою методу Байєса і нейромережного аналізу.

На основі літературних даних і власного клінічного досвіду нами розроблена анкета з 15 питань, які відображують зміни, характерні для старіння людини.

1. Стало важко надягати шкарпетки, взуватись
2. З'явилась потреба в післябідньому сні
3. Рухи стали уповільненими
4. З'явилась підвищена втомлюваність
5. Погіршився нічний сон
6. З'явилася задишка при швидкій ходьбі
7. Ви почали повільніше ходити
8. Ви почали забувати імена, слова
9. Почало значно рідшати волосся
10. Погіршився слух
11. Значно погіршився зір
12. З'явилася хиткість ходи
13. З'явилися пігментні плями на шкірі
14. З'явилися численні зморшки на обличчі
15. З'явилася сухість шкіри рук

Обстежуваних людей інформували, що в питаннях йдеться мова про повільні зміни, які розвиваються протягом багатьох років. Тільки в цьому випадку їх можна пов'язувати з процесом старіння. Зміни, що з'явилися нещодавно, не відносяться до ознак старіння і можуть бути спричинені тимчасовим погіршенням стану здоров'я.

Для збору даних був використаний on-line метод, розроблений компанією Google (так звані гугл-форми). Цей метод дозволяє поширити анкету в Інтернеті та отримати інформацію про відповіді на її питання у вигляді гугл-таблиці на GoogleDrive. Нами розроблена гугл-форма анкети, що вміщує 15 питань щодо перерахованих вище ознак старіння. Цей опитувальник можна завантажити в браузер по посиланню <https://forms.gle/CJ6YBGx1g6wfJCJ49>.

Посилання на цей опитувальник було розміщене в геронтологічних групах Facebook і поширене за допомогою Viber серед співробітників Інституту геронтології НАМН України та їх знайомих. Опитуваним пропонувалось вибрати відповідь «Так» або «Ні» для кожного пункту анкети в залежності від наявності в нього тієї чи іншої ознаки старіння. Нами були отримані відповіді 520-ти осіб у віці від 20 до 79 років. Була розрахована частота виникнення ознак старіння у вікових групах 20-39 та 60-79 років та їх діагностичні коефіцієнти (ДК). ДК ознак старіння розраховували як десятковий логарифм (\log_{10}) відношення частот ознак в групах 60-79 та 20-39 років, помноженого на 10. Така оцінка інформативності заснована на формулі теорії ймовірностей Байєса в модифікації Гублера Є.В. [196]. Рішення діагностичного завдання цим методом полягає в знаходженні суми ДК симптомів, які мають місце у даного пацієнта і порівнянні отриманої суми з пороговою. У нашій роботі ми використовували оригінальний підхід для розрахунку БВ. Було розраховано рівняння лінійної регресії, що пов'язує вік і суму ДК. В результаті ми отримали формулу для розрахунку БВ, яка має наступний вигляд: $БВ = k_1 \Sigma ДК + k_2$ (k_1 і k_2 – коефіцієнти). Другим, використаним нами підходом для оцінки БВ людей, був нейромережний аналіз. Для цього ми застосували алгоритми нейронних мереж різної структури, які представлені в програмі Statistica 7. Нами проводилось їх навчання по розпізнаванню віку людини з огляду отриманих відповідей на питання анкети і оцінка точності одержаних результатів. Була обрана

структура нейромережі, що забезпечує оптимальний результат – найвищий коефіцієнт кореляції передбачуваного віку з хронологічним, а також мінімальну похибку визначення БВ.

Метод Байєса. У табл. 4 наведено частоти ознак старіння в групах людей 20-39, 40-59 та 60-79 років. Видно, що частоти показників закономірно збільшуються з віком. Відмінності стають особливо вираженими і достовірними ($p < 0,01$) у людей старших 60 років, у порівнянні з людьми 20-39 років. Для багатьох показників ці відмінності дуже значні – в рази.

Таблиця 4. Частоти ознак старіння (%) в різних вікових групах та їх діагностичні коефіцієнти (ДК)

Ознаки старіння / Вікові групи, років	20-39	40-59	60-79	ДК
Стало важко надягати шкарпетки, взуватись	6,50	14,5	32,5	6,97
З'явилась потреба в післяобідньому сні	19,0	20,6	25,4	1,26
Рухи стали уповільненими	8,20	12,7	25,7	4,98
З'явилась підвищена втомлюваність	40,8	41,5	56,5	1,42
Погіршився нічний сон	33,7	36,8	43,9	1,14
З'явилася задишка при швидкій ходьбі	27,7	26,4	50,0	2,56
Ви почали повільніше ходити	13,0	20,1	41,7	5,05
Ви почали забувати імена, слова	23,5	38,4	52,2	3,46
Почало значно рідшати волосся	26,1	18,2	41,6	2,03
Погіршився слух	9,80	13,9	28,9	4,71
Значно погіршився зір	20,8	46,2	53,1	4,08
З'явилася хиткість ходи	3,80	7,6	21,1	7,41
З'явилися пігментні плями на шкірі	25,3	43,0	73,2	4,62
З'явилися численні зморшки на обличчі	11,0	17,6	36,0	5,15
З'явилася сухість шкіри рук	41,2	42,1	64,9	1,97

За отриманими частотами були розраховані величини ДК для кожної з ознак старіння. ДК характеризує інформативність показника для вирішення

певної діагностичної задачі. В даному випадку нашим завданням було визначення темпу старіння.

Для цієї мети підсумовували ДК у кожного обстежуваного. Отримані суми високо корелювали з хронологічним віком цих людей ($R = 0,61$; $p < 0,0001$). На основі отриманих даних розраховано рівняння регресії, що пов'язує хронологічний вік людини і суму його ДК. Вік людини, розрахований по цьому рівнянню, і є її БВ.

$$БВ = 0,65 \Sigma ДК + 40,8$$

Відповідно до цієї формули, підсумовуються значення ДК ознак старіння, що наявні у даної людини, сума множиться на значення коефіцієнта $k_1 = 0,65$ і додається коефіцієнт $k_2 = 40,8$. Якщо розрахований таким чином БВ істотно перевищує хронологічний вік людини, то можна зробити висновок про прискорене старіння.

На рис. 12 показано графік зв'язку набраної суми ДК (метод Байєса) і хронологічного віку обстежених людей. Точки на графіку – це відображення індивідуальних значень набраної суми ДК для кожного з обстежуваних людей та їх хронологічний вік.

Як видно з рис. 12, пряма лінійної регресії перетинає вісь Y (вік) в точці 40,8 років. Тому, як впливає з нашої формули БВ, навіть якщо у людини немає жодної ознаки старіння, розрахунок БВ дасть величину 40,8 років. Звідси робимо висновок, що отриману формулу коректно застосовувати у людей старше цього віку. За отриманою формулою розраховувався БВ обстежених людей. На рис. 13 показано співвідношення хронологічного віку і БВ цих людей.

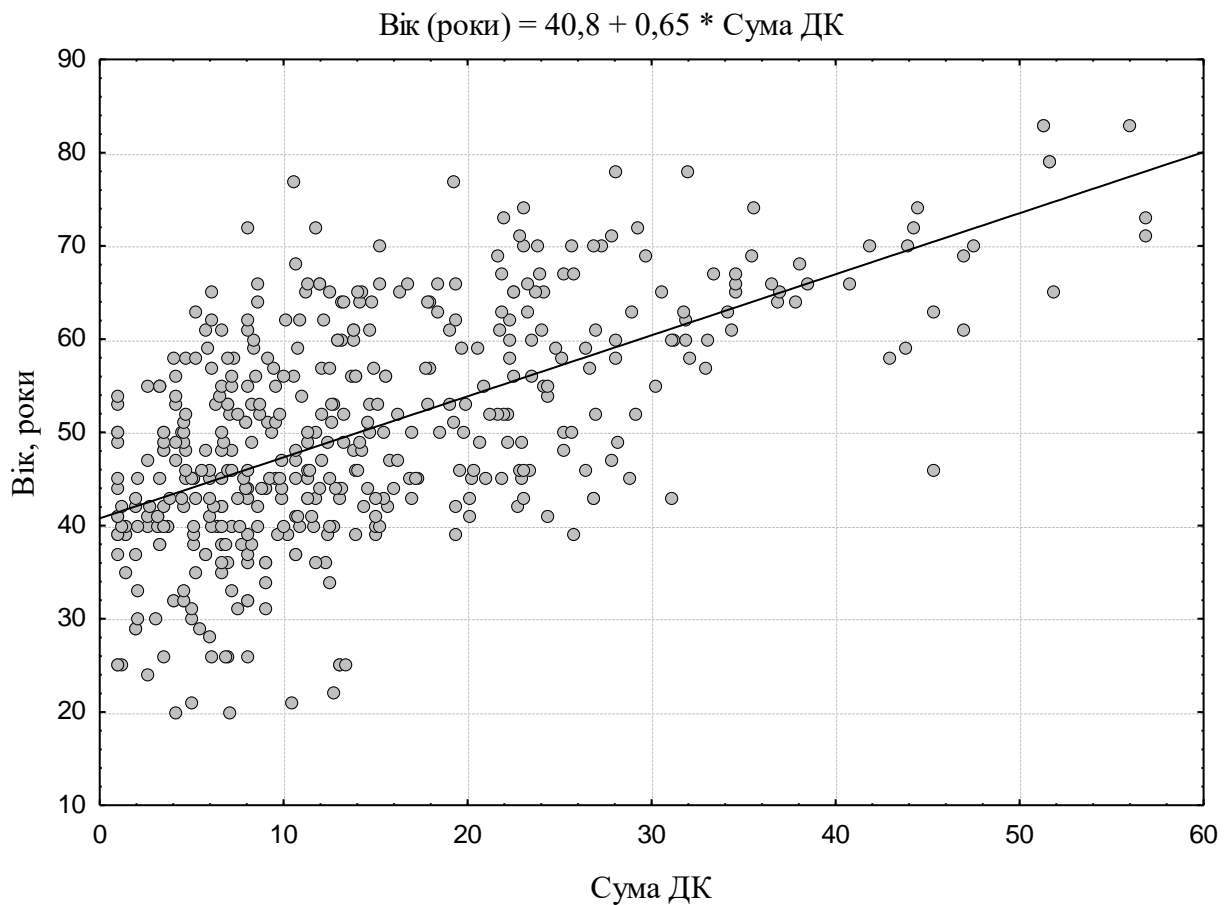


Рисунок 12. Графік зв'язку набраної суми ДК (метод Байєса) і хронологічного віку обстежених людей

Було визначено величину різниці між БВ і хронологічним віком кожної людини. Середня абсолютна різниця склала 7,9 року, а стандартна похибка – 9,9 року. Величина стандартної похибки при розрахунку БВ у людей з контрольної вибірки (120 осіб у віці від 20 до 80 років) виявилась істотно більшою – 14,5 років. Це задовільний результат для такого простого методу. Зазвичай навіть складні інструментальні методи дають похибку близько 5-10 років. Виходячи з отриманої величини похибки, критерієм діагностики прискореного старіння можна вважати перевищення БВ відносно ХВ на 14,5 років і більше. У нашому дослідженні таких людей виявилось 8,7 %.

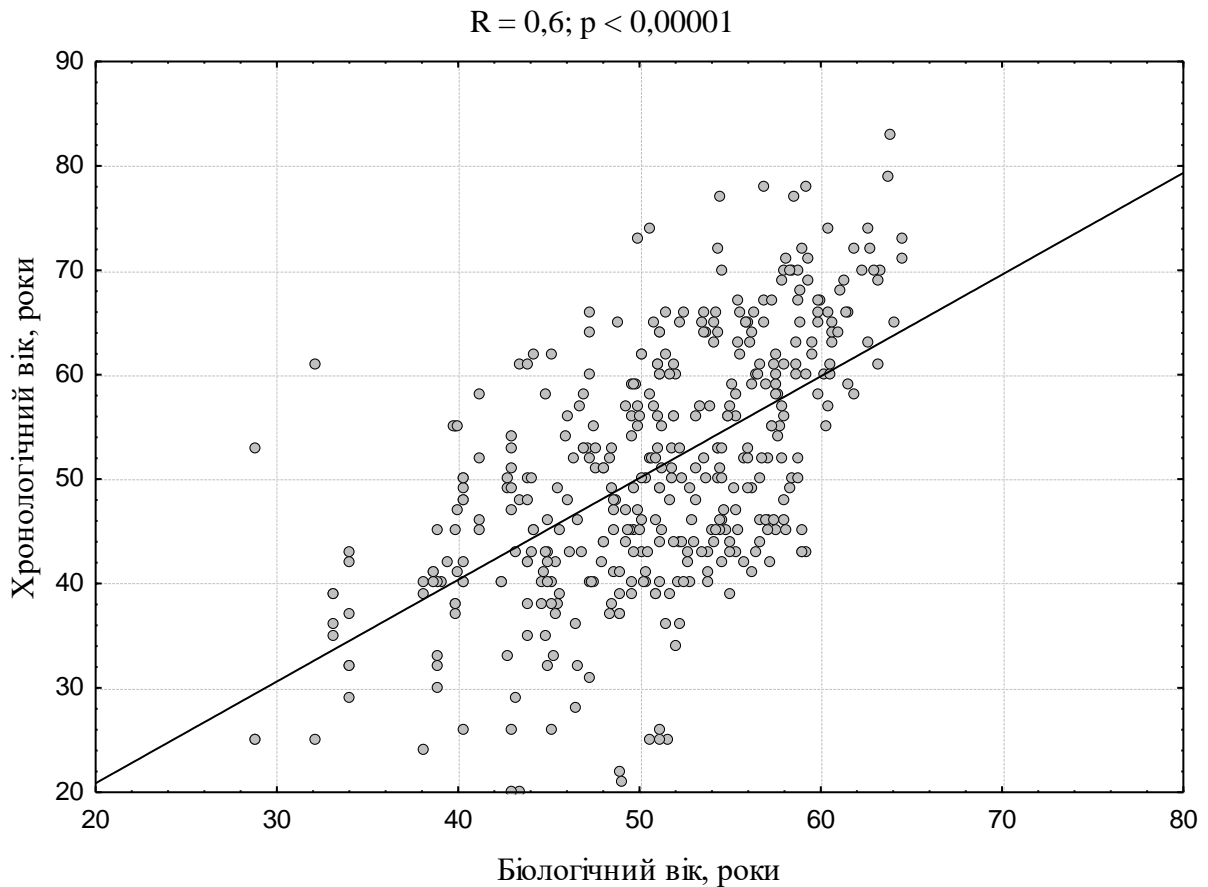


Рисунок 13. Співвідношення хронологічного і біологічного віку обстежених людей (метод Байєса)

Нейромережний аналіз. За допомогою нейронної мережі, що моделюється в програмі Statistica, проводилось розпізнавання віку людей по їх відповідях на запитання анкети. З огляду на те, що відповіді мали два значення – «Так» або «Ні», ці змінні були визначені як категоріальні. Для навчання нейронної мережі на її вхід вводились результати анкетування 520 осіб. Хронологічний вік цих людей був визначений, як вихідна змінна безперервного типу. В процесі навчання мережа шукає залежності між вхідними та вихідними даними, змінюючи вагові коефіцієнти зв'язків між нейронами. Найкращі результати показала нейронна мережа типу MLP з 15 вхідними показниками (ознаки старіння), одним внутрішнім шаром з 15 нейронів та одним вихідним нейроном, який обчислює вік (рис. 14).

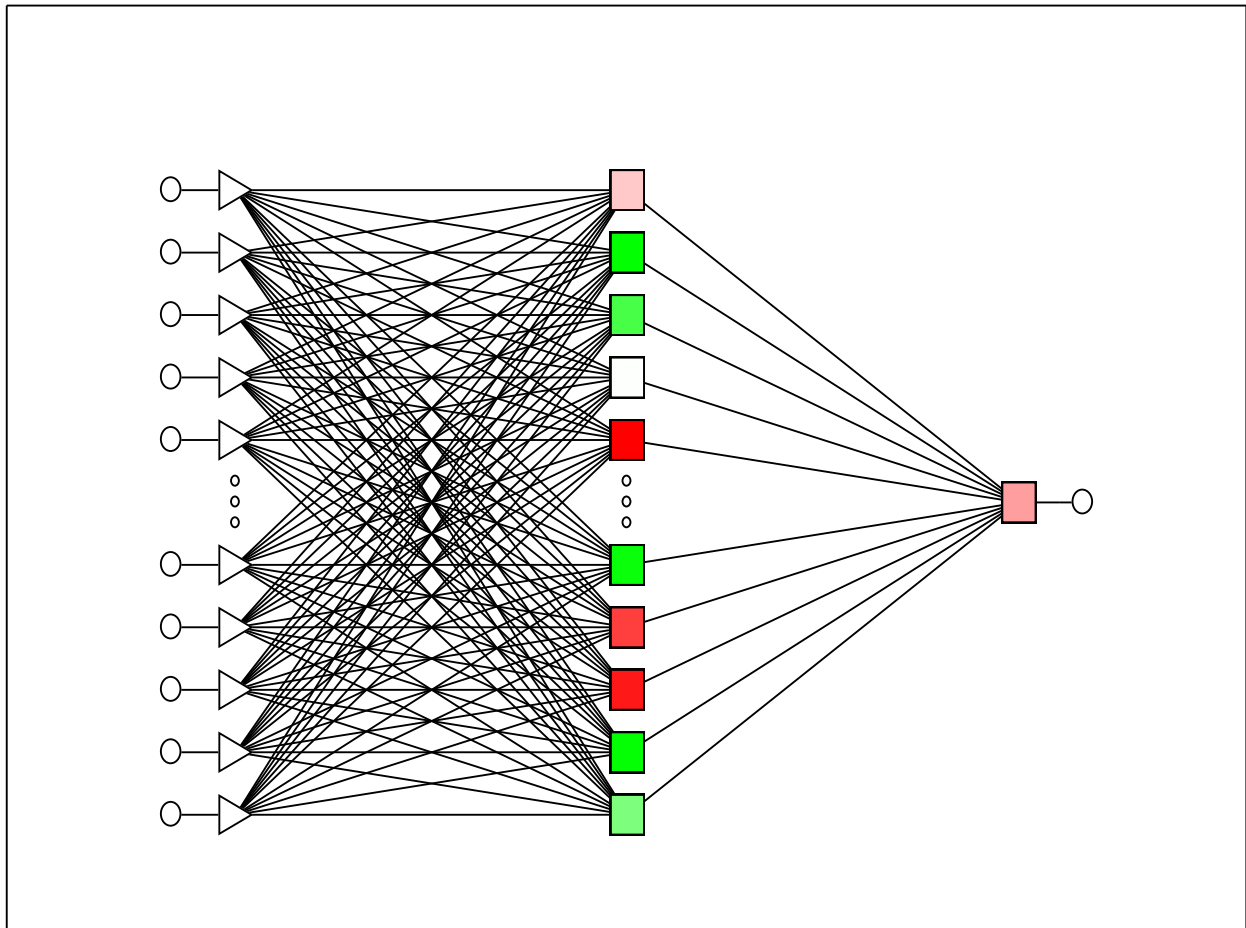


Рисунок 14. Схема нейронної мережі для розпізнавання віку обстежених людей

Результати розрахунку віку людей нейронною мережею наведені на рис. 15, де показано співвідношення реального і передбаченого нейронною мережею хронологічного віку людини, який можна вважати його БВ. Було розраховано величину різниці між БВ і хронологічним віком для кожної людини. Середня абсолютна різниця визначення БВ склала 3,3 року, а стандартна похибка – 4,1 року. Це значно менше, ніж помилка визначення БВ методом Байеса. Ефективність розпізнавання віку навченої нейронної мережі дуже висока. Але це результати перевірки на навчальній вибірці. Коли ми застосували навчену нейронну мережу для розпізнавання віку на новій, контрольній вибірці з 120 чоловік у віці від 20 до 80 років, стандартна помилка виявилася істотно вищою – 7,5 року. Тож виходячи з отриманої величини похибки, перевищення БВ відносно хронологічного віку на 7,5

років, можна вважати критерієм діагностики прискореного старіння. У нашому дослідженні частка таких людей склала 7,6 %.

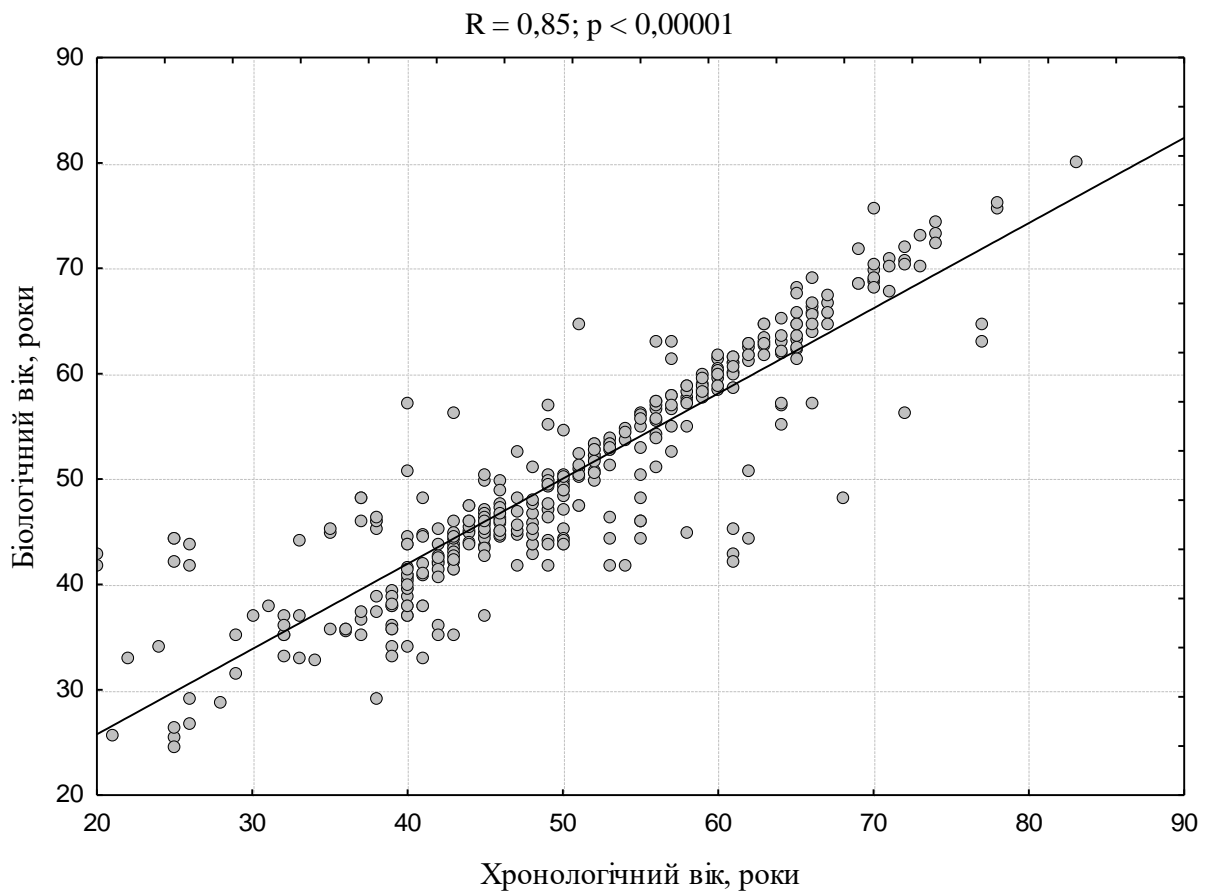


Рисунок 15. Співвідношення хронологічного віку і БВ обстежених людей (нейромережний аналіз)

Порівнюючи два використаних нами підходи для оцінки БВ за даними анкетування, можна відзначити наступне. Метод Байєса дає непогану точність оцінки БВ і дуже простий в математичному плані. Використання нейронної мережі глибокого навчання істотно підвищує точність оцінки БВ, але вимагає використання ПК зі встановленою програмою Statistica або розробки спеціального програмного забезпечення.

Розширена анкета. На основі літературних даних і власного клінічного досвіду нами розроблено анкету, що вміщує 15 питань, які відображають соматичні зміни і 12 питань, які характеризують психологічні зміни, характерні для старіння людини. Також в анкету увійшли 10 об'єктивних

показників, що змінюються при старінні. Була розроблена гугл-форма анкети, що вміщує 37 ознак старіння, а опитувальник можна завантажити в браузер за посиланням <https://forms.gle/Hh2QuERsofzM3Foi7>. Посилання на цей опитувальник було розміщене в геронтологічних групах Facebook і поширене за допомогою Viber серед співробітників Інституту геронтології НАМН України та їх знайомих. Опитуваним пропонували вибрати відповідь «Так» або «Ні» для кожного пункту анкети в залежності від того, чи є у них та чи інша ознака старіння. Нами отримано відповіді від 158 осіб у віці від 20 до 79 років. Розрахована частота виникнення ознак старіння у вікових групах 20-39 та 60-79 років та їх діагностичні коефіцієнти (ДК). ДК ознак старіння розраховувались як десяткові логарифми (\log_{10}) відношення частоти ознак в групах 60-79 та 20-39 років, помноженої на 10. Така оцінка інформативності заснована на формулі теорії ймовірностей Байєса в модифікації Гублера Є.В. Рішення діагностичного завдання цим методом полягає в складанні значень ДК тих симптомів, які мають місце у даного пацієнта і порівнянні отриманої суми з пороговою. У нашій роботі ми використовували оригінальний підхід для розрахунку БВ. Було розраховано рівняння лінійної регресії, яке пов'язує вік людини і суму ДК. В результаті ми отримали формулу розрахунку БВ такого вигляду:

$$БВ = k_1 \Sigma ДК + k_2 \text{ (} k_1 \text{ і } k_2 \text{ – коефіцієнти)}.$$

У табл. 5 наведено частоти ознак старіння в групах людей 20-39 і 60-79 років. Видно, що частоти показників збільшуються з віком. Відмінності всіх показників достовірні ($p < 0,001$) у людей старше 60 років, у порівнянні з людьми 20-39 років. Для багатьох показників ці відмінності дуже великі – в рази. За отриманими частотами були розраховані величини ДК для кожної ознаки старіння.

Таблиця 5. Частота ознак старіння (%) в різних вікових групах та їх діагностичні коефіцієнти (ДК)

Вікові групи, років	20-39	60-79	ДК
<i>Соматичні ознаки старіння</i>			
Стало важко надягати шкарпетки, взуття	2,70	24,3	9,54
З'явилась необхідність в післяобідньому сні	10,8	28,2	4,16
Рухи стали уповільненими	1,00	15,8	11,98
З'явилася підвищена стомлюваність	27,0	38,5	1,53
Погіршився нічний сон	24,3	41,0	2,27
З'явилася задишка при швидкій ходьбі	16,2	47,2	4,64
Почали повільніше ходити	5,41	28,9	7,29
Почали забуватись імена, слова	21,62	55,3	4,08
Почало значно рідшати волосся	27,0	60,5	3,50
Погіршився слух	5,41	18,4	5,32
Значно погіршився зір	18,9	64,9	5,35
З'явилася хиткість ходи	1,012	8,11	9,09
З'явилися пігментні плями на шкірі	21,6	70,3	5,12
З'явилися численні зморшки на обличчі	5,41	20,5	5,79
З'явилася сухість шкіри рук	32,4	64,1	2,96

Психологічні ознаки старіння

Для Вас в одязі головним став комфорт, а не стиль	40,6	53,8	1,22
Почала дратувати сучасна музика	10,8	30,8	4,54
Почали засинати перед телевізором	27,0	43,6	2,08
Стали гірше розуміти більш молодих колег	1,01	7,69	8,86
Почали боятися проблем	16,2	42,1	4,14
Ви вважаєте, що раніше було краще	5,41	51,3	9,77
Почали більше дивитися телевізор	5,56	35,9	8,10
Вас перестали цікавити масові заходи	51,4	66,7	1,13
Стало менше бажань	19,4	34,1	2,45
Почали вважати, що зміни частіше до гіршого	2,70	43,6	12,1
Вам стало вистачати 2-3 каналів по ТВ	21,6	43,6	3,04
Багато що Вам стало нецікавим	16,7	34,21	3,12

Об'єктивні показники

Індекс маси тіла більше 25	27,0	39,5	1,65
Систолічний артеріальний тиск більше 140 мм Hg	1,02	17,9	12,5
Пульсовий артеріальний тиск більше 60 мм Hg	5,56	35,9	8,10
Статичне балансування менше 10 сек	8,11	43,6	7,30
Відношення обсягу талія/стегна більше 1	22,2	34,2	1,87
Число видалених зубів більше 4	27,8	74,4	4,28
Ви носите окуляри +1 діоптрія або більше	18,9	51,3	4,33
Щипкова проба більша 2 сек	16,2	57,9	5,53
Цукор крові вищий 5,0 ммоль/л	11,1	30,8	4,42
Холестерин крові вищий 6,0 ммоль/л	11,1	38,2	5,37

Для цієї мети підсумовували ДК у кожного обстежуваного. Отримані суми високо корелювали з хронологічним віком цих людей ($R = 0,66$; $p < 0,00001$). На основі отриманих даних нами було розраховано рівняння регресії, що пов'язує хронологічний вік людини і суму її ДК. Вік людини, розрахований по цьому рівнянню, і є її біологічним віком.

$$БВ = 0,2 \Sigma ДК + 42,0$$

Відповідно до цієї формули підсумовуються значення ДК ознак старіння, які є у даної людини, сума множиться на значення коефіцієнта $k_1 = 0,2$ і додається коефіцієнт $k_2 = 42,0$. Якщо розрахований таким чином БВ істотно перевищує хронологічний вік даної людини, то можна зробити висновок про прискорене старіння.

На рис. 16 представлений графік зв'язку набраної суми ДК і хронологічного віку обстежених людей.

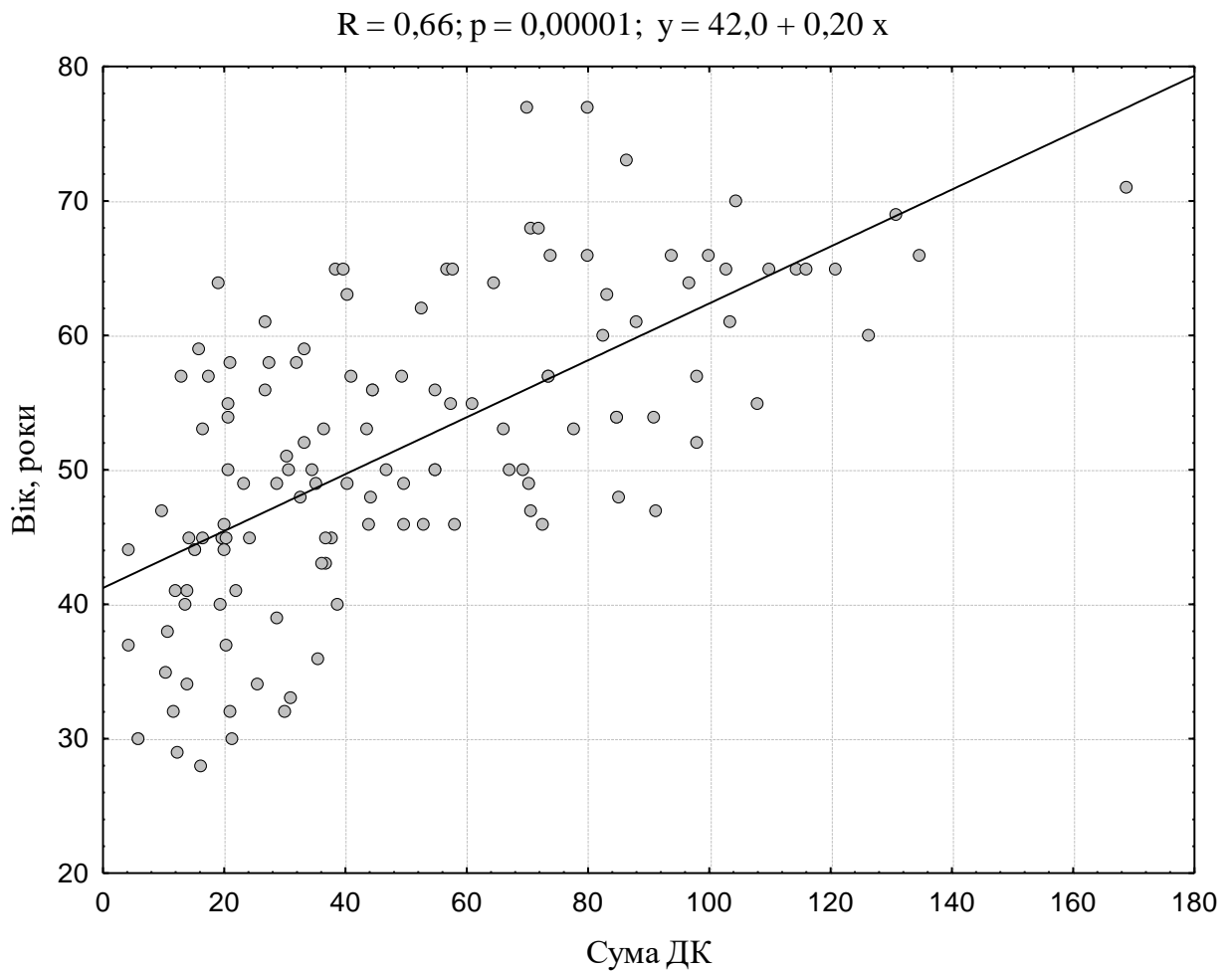


Рисунок 16. Графік зв'язку суми ДК і хронологічного віку
обстежених людей

Точки на графіку відображають індивідуальні значення набраної суми ДК для кожного з обстежених і його хронологічний вік. Як видно з рис. 16, пряма лінійної регресії перетинає вісь Y (вік) в точці 42 роки. Тому, як впливає з нашої формули БВ, навіть якщо у людини немає жодної ознаки старіння, розрахунок БВ дасть величину 42 роки. Це означає, що отриману формулу коректно застосовувати у людей, старших вказаного віку.

За отриманою формулою був розрахований БВ обстежених. На рис. 17 показано співвідношення хронологічного віку і БВ цих людей.

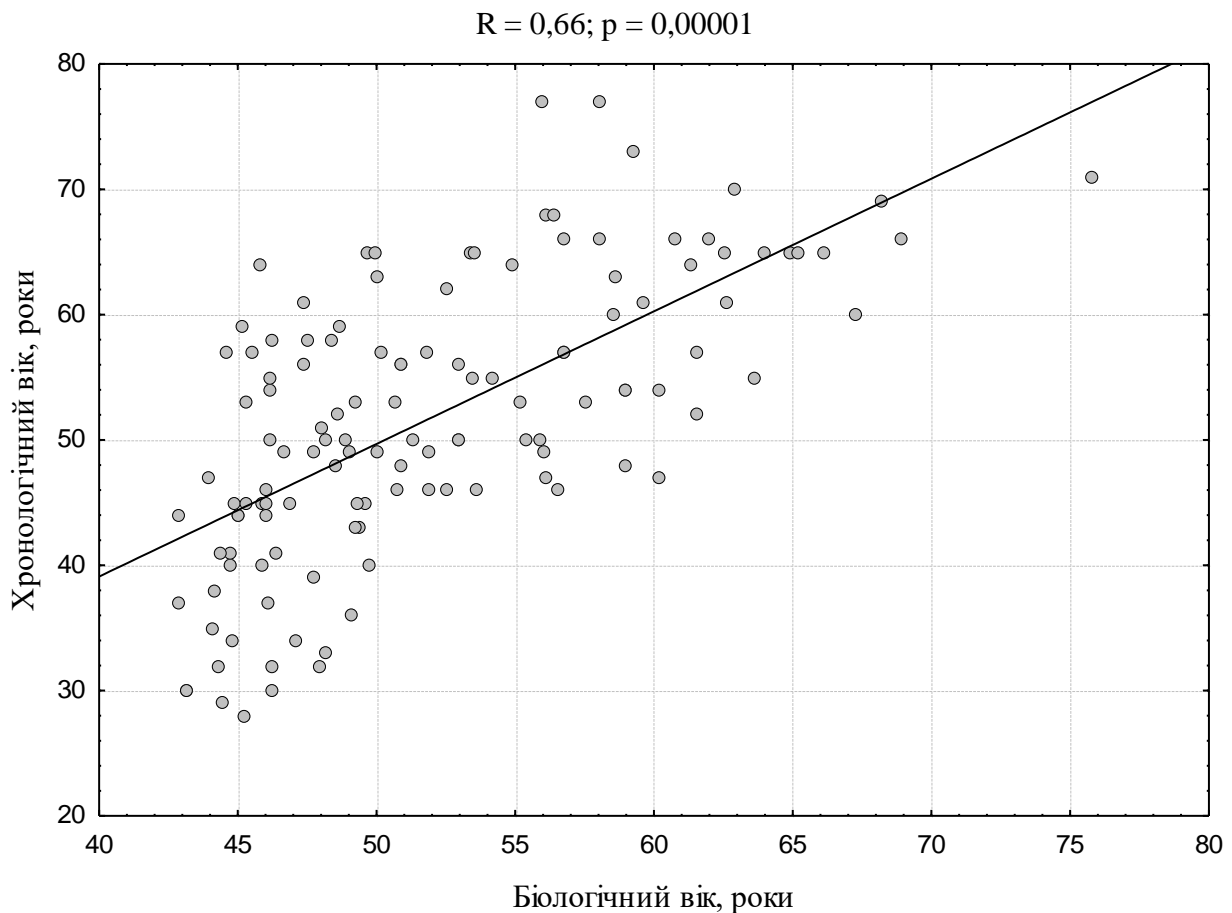


Рисунок 17. Співвідношення хронологічного і біологічного віку обстежених людей

Була розрахована величина різниці між БВ і хронологічним віком кожної людини. Середня абсолютна різниця склала 6,6 року, а стандартна помилка – 8,3 року. Це непоганий результат для такого простого методу. Критерієм діагностики прискореного старіння можна вибрати перевищення БВ над хронологічним віком більше 10-ти років. У нашому дослідженні такі люди склали 10,9 %. Верифікацію отриманої формули розрахунку БВ ми плануємо провести в майбутньому, з огляду на подальший набір даних.

Таким чином, запропонований нами експрес-метод діагностики прискореного старіння відрізняється простотою, легкістю і доступністю використання в амбулаторних та стаціонарних умовах. Він не вимагає застосування інструментальних і лабораторних досліджень і займає небагато

часу. Цей метод може бути використаний для попереднього відбору пацієнтів з ризиком прискореного старіння для подальших поглиблених досліджень. Впровадження запропонованого методу дозволить не тільки виявляти людей з ризиком передчасного старіння, а й попередньо оцінювати рівень їх здоров'я, прогнозувати ризик розвитку патології, оцінювати ефективність лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів. Запропонований спосіб може бути використаний в наукових, медичних, спортивних установах, клініко-діагностичних центрах та санаторіях.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Серцево-судинна система (ССС) забезпечує функції кровообігу, відіграє важливу роль в процесі старіння, визначає його інтенсивність і лімітує тривалість життя. Це дає підстави для включення кількісних параметрів ССС як біомаркерів для визначення БВ людини. Визначення БВ ССС має важливе значення для виявлення осіб з пришвидшеним старінням цієї системи (визначення „серцево-судинного” типу старіння).

Для розробки математичних моделей визначення БВ різних ланок ССС (серця, судин, мікросудин) використано результати обстежень 188 практично здорових людей вікової групи 30-79 років, у тому числі 73 чоловіків та 115 жінок. В дослідження не включалися люди, які у минулому або на період відбору у дослідження мали прояви клінічно значимих захворювань серцево-судинної, нервової, ендокринної систем, системи дихання, системи крові, психічних захворювань, патології нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, злоякісних новоутворень.

Напередодні досліджень рекомендували відмовитись від вживання алкоголю та кофеїновмісних напоїв, утримуватись від паління за годину до вимірювання показників.

Біомаркери вікових змін серцево-судинної системи

Старіння судин відбувається поступово і є результатом молекулярних і клітинних перебудов, окислювального пошкодження макромолекул і органел, наприклад, мітохондрій, утворення кінцевих продуктів глікування, пошкодження теломер, накопичення старіючих ендотеліальних і гладком'язових клітин [33]. Судинне старіння включає ряд послідовних змін механічних та структурних властивостей артеріальної стінки. Ці процеси супроводжуються втратою еластичності артерій і зниженням їх податливості через порушення співвідношення між еластиновими та колагеновими

волокнами. Важливо відзначити, що значущість цього процесу збільшується зі зростанням частоти і амплітуди пульсової хвилі [7, 8]. Наслідком стає руйнування і фрагментація еластинових волокон, які замінюються в більш високому співвідношенні колагеновими, що формує структуру з підвищеною жорсткістю. Це так звана «фізіологічна артеріальна ригідність» [99].

Старіння судин характеризується збільшенням артеріальної жорсткості з ранніх років життя, яке прогресує з віком внаслідок впливу різних чинників. Збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) великих артерій є другою характерною особливістю вікового ремоделювання [28]. Підвищена жорсткість великих артерій призводить до високого центрального систолічного і пульсового артеріального тиску. Крім того, структурні зміни в дрібних резистивних артеріях сприяють збільшенню амплітуди відбитих хвиль, що діє синергічно з наростанням швидкості пульсової хвилі, що також викликає підвищення центрального систолічного і пульсового артеріального тиску. Порушення співвідношення між товщиною стінки і просвітом резистивних артерій приводить до підвищення загального периферичного опору і середнього артеріального тиску. Описані процеси збільшують навантаження на міокард, викликаючи гіпертрофію лівого шлуночка [32].

Було запропоновано кілька показників, що вказують на ушкодження артеріальної стінки і прогресування судинного старіння. Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) на каротидно-феморальній ділянці розглядається як пряме вимірювання артеріальної жорсткості. ШППХ – це швидкість, з якою хвилі тиску формуються уздовж аорти і великих артерій під час кожного серцевого циклу [35].

ТКІМ сонної артерії є важливим біомаркером, що відображає атеросклеротичне ураження судинної системи і відноситься до параметрів локальної центральної артеріальної жорсткості [141, 151, 172, 309]. За участі European Reference Values Collaboration були розроблені еталонні значення для

ШППХ, ТКІМ загальної сонної артерії і центрального АТ для використання цих методів в клінічній практиці. Референтні інтервали цих показників встановлені в залежності від віку, статі, рівня артеріального тиску.

Все більший інтерес з боку професійної спільноти викликають інші непрямі маркери жорсткості і АТ: індекс аугментації (міра підвищення тиску і відбитої хвилі, яку слід інтерпретувати з урахуванням частоти серцевих скорочень і відстані до місця відображення), центральний аортальний систолічний і пульсовий тиск (відображення «істинного» тиску, впливу якого піддаються органи-мішені) [263]. Для оцінки градієнта жорсткості артеріального русла був запропонований аорто-брахіальний індекс ШППХ, який є відношенням каротидно-феморальної ШППХ до каротидно-радіальної ШППХ.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) є основним методом для виявлення початкових проявів дисфункції серця. Перевагами ЕхоКГ є доступність, швидкість виконання дослідження, неінвазивний характер, безпека і можливість отримати вичерпну інформацію про анатомію серця (об'єми камер серця, їх геометрія і маса), скоротність і розслаблення міокарду, стан клапанного апарату. З практичної точки зору ЕхоКГ є методом виявлення ознак старіння ССС. Існує метод визначення біологічного віку людини за показниками ЕхоКГ [14, 200, 334]. Дослідження було виконано на групі чоловіків, тому у жінок запропоновані формули є непридатними для визначення БВ серця. Іншим недоліком методу є відсутність аналізу показників діастолічної функції серця, зміни якої з віком відбуваються значно раніше, ніж інших функцій серця.

Математична модель біологічного віку серця

Біомаркери старіння серця визначались методом ехокардіографії з доплерографією у постійно-хвильовому, імпульсному режимах на апараті «Хario SSA-660А» «Toshiba» Японія, датчик – PST-30BT 3,0 МГц.

Безпосередньо перед проведенням ЕхоКГ вимірювали систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) методом Короткова за стандартним протоколом. Артеріальний тиск вимірювали тричі з інтервалом 1-2 хв, за рівень АТ приймали середнє з трьох вимірювань. ЧСС підраховували після 3-го виміру протягом хвилини [219].

При проведенні ЕхоКГ визначали такі показники: кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка (КСР ЛШ, КДР ЛШ), кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний об'єми лівого шлуночка (КСО ЛШ, КДО ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), розміри лівого та правого передсердь (ЛП, ПП). Розраховували ударний об'єм (УО ЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТС ЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (iMM ЛШ). Для оцінки діастолічної функції серця вивчали показники трансмітрального кровотоку (ТМК): максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього передсердного (А) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А), час уповільнення швидкості раннього наповнення (DTE), час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT). Усі виміри індексовані до площі поверхні тіла, розраховані за формулою Дюбуа. Вивчали швидкість руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів, визначали швидкість раннього (e1) і пізнього (a1) діастолічного та систолічного (S) руху латерального та медіального сегмента кільця мітрального клапана, розраховували співвідношення Е/e1 для опосередкованої оцінки кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. Вимірювали розміри правого шлуночка (ПШ), індекс TAPSE (амплітуду руху кільця трикуспідального клапана в систолу), систолічний тиск у легеневій артерії (ТЛА), правошлуночково-артеріальне спряження як співвідношення TAPSE/ТЛА [155, 219].

Усі виміри виконані відповідно до стандартів, викладених у рекомендаціях Американської та Європейської асоціації кардіологів 2019 р. На підставі проведених вимірювань додатково розраховували показники

жорсткості міокарда лівого шлуночка методом розрахунку лівошлуночково-артеріального спряження (ЛШАС), шлуночкового (E_a) та вентрикулярного еластанса (E_{es}) за формулами:

$$E_{es} = 0,9 \cdot \text{САТ} / \text{КСО ЛШ},$$

$$E_a = 0,9 \cdot \text{САТ} / \text{УО ЛШ},$$

$$\text{ЛШАС} = E_a / E_{es} [201, 388].$$

Згідно з отриманими даними (табл. 6) з віком, починаючи з 40-49 років, достовірно збільшуються розміри аорти. Міжгрупові відмінності: I-II, $F = 3,27$, $p = 0,01$; I-III, $F = 2,63$, $p = 0,04$; I-IV, $F = 3,90$, $p < 0,01$; I-V, $F = 5,68$, $p < 0,01$. Відзначається достовірно більший передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) у групі IV та V у порівнянні з групою I ($F = 4,32$, $p < 0,01$ та $F = 7,36$, $p < 0,01$ відповідно). Індиксовані до поверхні тіла розміри ЛП та правого передсердя (ПП) також достовірно відрізняються у групах I та V ($F = 2,87$, $p = 0,03$, $F = 3,86$, $p < 0,01$ відповідно).

У людей похилого віку достовірно вищий систолічний тиск у легеневій артерії: у групах I та V ($F = 5,55$, $p < 0,01$; II-V, $F = 2,75$, $p = 0,03$; III та V, $F = 2,56$, $p = 0,04$). Також достовірно знижується правошлуночково-артеріальне спряження при порівнянні груп I і V ($F = 4,39$, $p < 0,01$), груп II і V ($F = 2,81$, $p = 0,03$). З віком відзначаються ознаки гіпертрофії ЛШ: достовірно більша товщина МШП, групи I та IV, $F = 3,64$, $p < 0,01$, групи I та V, $F = 2,77$, $p = 0,03$, ЗС ЛШ, групи I та IV, $F = 3,16$, $p = 0,02$, відносна товщина стінок (ВТС) групи I та IV, $F = 7,56$, $p < 0,01$, групи I та V, $F = 3,81$, $p < 0,01$, іММ ЛШ групи I та IV, $F = 4,08$, $p < 0,01$, групи I та V, $F = 4,22$, $p < 0,01$. Розміри ЛШ достовірно зменшуються з віком, але УО ЛШ та скорочувальна здатність не відрізняються у різних вікових групах, разом з тим серцевий індекс (СІ) достовірно вищий у групах літніх пацієнтів: I та IV, $F = 3,13$, $p = 0,02$, групи I та V, $F = 4,11$, $p < 0,01$ (табл. 6).

Таблиця 6. Середні значення ехокардіографічних показників у здорових людей різного віку ($M \pm m$)

Показники	I	II	III	IV	V	ANOVA, p
	30-39 pp. N = 25	40-49 pp. N = 40	50-59 pp. N = 38	60-69 pp. N = 46	70-79 pp. N = 39	
Аорта, см	3,14±0,35	3,50±0,48	3,46±0,38	3,52±0,36	3,61±0,35	< 0,001
ЛП, см	3,47±0,51	3,83±0,55	3,67±0,49	3,98±0,41	4,16±0,52	< 0,001
iЛП, мл•м ⁻²	27,19±6,54	30,87±11,17	31,30±12,08	35,93±12,06	37,12±12,70	= 0,003
iПП, мл•м ⁻²	25,02±5,79	29,41±11,79	29,19±11,86	30,34±10,10	36,75±15,26	= 0,002
ПП, см	3,91±0,57	3,94±0,64	3,90±0,56	3,96±0,69	4,24±0,79	= 0,143
ТАРС, мм	21,88±3,06	23,20±3,63	21,59±3,29	20,97±4,43	21,13±4,09	= 0,073
ТЛА, мм Hg	13,36±5,59	17,13±7,40	17,26±7,75	17,98±8,01	23,23±10,56	< 0,001
ТАРСЕ/ТЛА	1,82±0,54	1,62±0,72	1,49±0,62	1,40±0,62	1,15±0,61	< 0,001
МЖП, см	0,99±0,16	1,10±0,22	1,09±0,19	1,17±0,15	1,15±0,18	= 0,003
ЗС ЛП, см	0,98±0,20	1,08±0,19	1,06±0,20	1,13±0,18	1,10±0,17	= 0,010
ВТС	0,39±0,06	0,44±0,08	0,45±0,09	0,48±0,08	0,46±0,07	< 0,001
iКСО, мл•м ⁻²	20,37±5,49	20,67±6,62	19,84±6,31	16,81±6,10	16,34±5,25	= 0,002
iКДО, мл•м ⁻²	50,95±7,71	51,34±11,21	49,47±8,96	44,57±13,47	45,39±10,39	= 0,013
iММЛП, г•м ⁻²	94,66±28,35	120,70±32,8	118,70±33,2	128,90±38,4	130,60±34,4	< 0,001
УО ЛП, мл	58,71±12,24	62,54±17,48	56,51±13,49	54,13±18,51	56,62±17,87	= 0,204
ФВ ЛП, %	60,39±6,82	60,19±7,47	60,23±8,77	62,52±6,37	64,26±9,04	= 0,089
СІ, мл•м ⁻²	28,08±5,90	28,02±6,05	31,14±8,74	32,59±9,32	35,55±9,51	< 0,001
S _{мкл} , см•с ⁻¹	8,12±1,62	8,08±1,70	8,10±1,67	7,65±1,66	7,91±1,87	= 0,707
S _{мкс} , см•с ⁻¹	7,54±1,04	7,66±1,14	7,35±1,27	7,68±1,19	7,22±1,81	= 0,427
S _{тк} , см•с ⁻¹	12,75±1,77	13,23±2,09	12,55±2,39	12,33±2,95	11,91±3,22	= 0,219

Таблиця 7. Середні значення показників діастолічної функції міокарда у здорових людей різного віку ($M \pm m$)

Показники	I	II	III	IV	V	ANOVA, p
	30-39 pp. N = 25	40-49 pp. N = 40	50-59 pp. N = 38	60-69 pp. N = 46	70-79 pp. N = 39	
$E_{MK}, M/c$	82,30 ± 15,25	72,54 ± 14,32	67,10 ± 14,33	61,30 ± 13,02	55,73 ± 14,88	< 0,001
$A_{MK}, M/c$	48,48 ± 9,66	54,59 ± 10,32	64,97 ± 13,21	75,93 ± 12,97	76,50 ± 15,69	< 0,001
E/A	1,76 ± 0,47	1,38 ± 0,41	1,05 ± 0,29	0,84 ± 0,30	0,75 ± 0,25	< 0,001
$e1_{MKI}, CM/c$	16,56 ± 2,93	12,17 ± 3,22	11,68 ± 3,05	9,47 ± 2,42	8,57 ± 2,26	< 0,001
$a1_{MKI}, CM/c$	9,09 ± 2,89	9,27 ± 2,67	10,07 ± 2,54	11,53 ± 2,22	12,00 ± 3,47	< ,001
$e1_{MKC}, CM/c$	11,69 ± 2,04	9,71 ± 2,24	8,72 ± 2,35	7,32 ± 1,82	6,58 ± 1,33	< 0,001
$a1_{MKC}, CM/c$	8,64 ± 1,99	10,65 ± 2,04	10,14 ± 2,03	10,51 ± 1,84	10,56 ± 2,18	= 0,001
E/e1	6,18 ± 1,15	6,97 ± 1,48	7,06 ± 1,28	7,71 ± 1,43	7,92 ± 2,15	< 0,001

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ виявлено достовірне зменшення швидкості наповнення ЛШ у ранню діастолу (E_{MK}), міжгрупова різниця: I та III, $F = 4,28$, $p < 0,01$; I та IV, $F = 8,78$, $p < 0,01$; I та V, $F = 13,22$, $p < 0,01$; II та IV, $F = 3,32$, $p = 0,01$; II та V, $F = 6,86$, $p < 0,01$; III та V, $F = 3,06$, $p = 0,02$. Відзначається достовірне зростання швидкості наповнення ЛШ у період систоли ЛП, міжгрупові відмінності: I та III, $F = 6,49$, $p < 0,01$; I та IV, $F = 18,94$, $p < 0,01$; I та V, $F = 18,57$, $p < 0,01$; II та III, $F = 3,34$, $p = 0,01$; II та

IV, $F = 15,11$, $p < 0,01$; II та V, $F = 14,71$, $p < 0,01$; III та IV, $F = 3,98$, $p < 0,01$; III та V, $F = 4,07$, $p < 0,01$. Співвідношення швидкості раннього наповнення до систоли ЛП також достовірно зменшується з віком, міжгрупові відмінності: I та II, $F = 4,68$, $p < 0,01$, I та III, $F = 16,23$, $p < 0,01$, I та V, $F = 29,15$, $p < 0,01$, I і V, $F = 32,86$, $p < 0,01$, II та III, $F = 4,61$, $p < 0,01$, II та IV, $F = 13,36$, $p < 0,01$, II та V, $F = 16,62$, $p < 0,01$, III та V, $F = 3,58$, $p < 0,01$.

Швидкість розслаблення латерального сегмента мітрального кільця в ранню діастолу достовірно зменшується з віком (групи I-II, $F = 9,61$, $p < 0,01$; I-III, $F = 11,60$, $p < 0,01$; I-IV, $F = 26,36$, $p < 0,01$, I-V, $F = 31,51$, $p < 0,01$; III-IV, $F = 3,30$, $p = 0,01$; III-V, $F = 6,06$, $p < 0,01$), а в систолу збільшується (групи I-IV, $F = 3,35$, $p = 0,01$; I-V, $F = 4,45$, $p < 0,01$; II-IV, $F = 3,81$, $p < 0,01$; II-V, $F = 5,09$, $p < 0,01$; III-V, $F = 2,48$, $p = 0,05$). Таке ж достовірне зниження швидкості розслаблення септального сегмента мітрального клапана спостерігається з віком групи (I-II, $F = 3,85$, $p < 0,01$; I-III, $F = 8,49$, $p < 0,01$; I-IV, $F = 19,81$, $p < 0,01$; I-V, $F = 25,48$, $p < 0,01$; II-IV, $F = 7,85$, $p < 0,01$; II-V, $F = 12,41$, $p < 0,01$; III-IV, $F = 2,63$, $p = 0,04$; IV-V, $F = 5,67$, $p < 0,01$) та підвищення швидкості руху в момент систоли передсердь (групи I-II, $F = 3,83$, $p < 0,01$; I-IV, $F = 3,48$, $p < 0,01$; I-V, $F = 3,46$, $p = 0,01$). Співвідношення E/e_1 з віком достовірно збільшується, за групами: I-IV, $F = 4,77$, $p < 0,01$; I-V, $F = 6,12$, $p < 0,01$.

Розраховані показники жорсткості ЛШ у здорових людей різних вікових груп представлені у табл. 8. Виявлено статистично значуще підвищення артеріального еластансу (Ea) з віком, достовірних міжгрупових відмінностей Ea не виявлено. Показник жорсткості міокарда ЛШ (Ees) достовірно зростає з віком, про що свідчать достовірні відмінності між групами I-V ($F = 20,79$, $p < 0,01$), II-V ($F = 23,54$, $p < 0,01$), III-V ($F = 19,32$, $p < 0,01$), IV-V ($F = 17,51$, $p < 0,01$). Разом з тим співвідношення ЛШАС не має міжгрупових відмінностей і перебуває у референтних межах (0,6-1,2).

Таблиця 8. Середні значення показників жорсткості міокарда у здорових людей різного віку ($M \pm m$)

Показники	I	II	III	IV	V	ANOVA, p
	30-39 pp. N = 25	40-49 pp. N = 40	50-59 pp. N = 38	60-69 pp. N = 46	70-79 pp. N = 39	
Ea, мм Hg/мл	1,79 ± 0,38	1,95 ± 0,57	2,14 ± 0,67	2,33 ± 0,86	2,23 ± 0,73	0,014
Ees, мм Hg/мл	1,80 ± 0,38	1,95 ± 0,57	2,14 ± 0,67	2,33 ± 0,86	4,20 ± 1,83	0,001
Ea/Ees	0,68 ± 0,018	0,69 ± 0,24	0,70 ± 0,28	0,61 ± 0,18	0,59 ± 0,25	0,127

Отримані дані свідчать, що з віком значно змінюються структурні характеристики ЛШ: достовірно збільшується іММ ЛШ, абсолютна та ВТС ЛШ, розміри аорти, передньо-задній розмір ЛП та індекси об'єму обох передсердь, що свідчить про розвиток компенсаторної гіпертрофії міокарда ЛШ у людей старшого віку. Також достовірно збільшується систолічний тиск у ЛА та зменшується індекс, що характеризує правошлуночково-артеріальне спряження (TAPSE/ДЛА). При аналізі показників діастолічної функції лівого шлуночка з віком відзначається достовірне збільшення швидкості трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (A), починаючи з віку 50-59 років, та зменшення часу раннього наповнення лівого шлуночка (E), що визначає достовірне зменшення співвідношення даних показників (E/A) вже з 40-49 років. Вищезгадані зміни свідчать про розвиток з віком процесів фіброзу в гіпертрофованому міокарді лівого шлуночка, що призводить до порушення його розслаблення. Причому декомпенсація цього процесу характерна вже для людей віком 40-49 років, про що свідчить як збільшення розмірів лівого передсердя у цій групі, так і переважання наповнення ЛШ під час діастолі, переважно за рахунок систоли лівого передсердя. Порушення розслаблення лівого шлуночка підтверджується і

даними щодо розслаблення зони мітрального кільця в септальній і латеральній ділянці методом імпульсного тканинного доплера, починаючи з віку 40-49 років. Також звертає увагу достовірне підвищення співвідношення E/e із віком 40-49 років, що свідчить про зростання тиску наповнення ЛШ.

Показники ехокардіографії використані нами як біомаркери для визначення БВ серця. Для розрахунку формули визначення БВ проведено покроковий регресійний аналіз. При побудові моделі виявлено залежність ХВ від ряду показників (табл. 9).

Таблиця 9. Коефіцієнти моделі лінійної множинної регресії розрахунку БВ серця

Регресія для залежної змінної «Хронологічний вік».						
$R = 0,847$; $R^2 = 0,717$; $Adjusted R^2 = 0,701$; $F(6,103) = 43,496$; $p < 0,00001$						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (103)	p
Intercept			44,926	8,868	5,066	0,000002
LP, мм Hg	0,223	0,054	0,345	0,083	4,142	0,000071
E/A	-0,340	0,068	-9,288	1,858	-4,998	0,000002
MVL_E1, см/с	-0,367	0,065	-1,364	0,243	-5,614	0,000001
SI, мл/хв/м ²	0,310	0,069	0,441	0,097	4,533	0,000016
TAC, мл/мм Hg	-0,268	0,066	-6,885	1,701	-4,048	0,000100
MEP, %	0,174	0,060	0,323	11,195	2,886	0,004749

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R^2 – коефіцієнт детермінації моделі, *Adjusted R²* – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), *F* – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

Біологічний вік серця розраховується за формулою:

$$Y = 44,926 + 0,345 \cdot TЛА - 9,288 \cdot E/A - 1,364 \cdot MVL_E1 + 0,441 \cdot SI - \\ - 6,885 \cdot TAC + 0,323 \cdot MEP$$

де:

Y – біологічний вік, років;

TЛА – середній систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.;

E/A – співвідношення максимальної швидкості раннього (E) і пізнього передсердного (A) наповнення ЛШ трансмітрального кровотоку;

MVL_E1 – швидкість руху латерального сегмента фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу, виміряна в імпульсному режимі тканинного доплера, см • с⁻¹;

SI – систолічний індекс, відношення ударного об'єму до площі поверхні тіла, мл • хв⁻¹ • м⁻²;

TAC – відношення ударного об'єму до пульсового артеріального тиску, що характеризує загальний артеріальний комплаєнс, мл • мм рт. ст.⁻¹;

MEP – механічна ефективність роботи лівого шлуночка.

Механічну ефективність роботи лівого шлуночка визначали за формулою:

$MEP = SW/PVA$, де:

SW – зовнішня робота лівого шлуночка (витрачена енергія), визначається за формулою: $SW = KCT \cdot УО$ ЛШ;

PVA – зона тиск-об'єм (загальна енергія лівого шлуночка), визначається за формулою: $PVA = SW + PE$, де:

PE – потенційна енергія (невикористана енергія при скороченні лівого шлуночка), що визначається за формулою: $PE = KCT \cdot KCO/2 - KDT \cdot KCO/4$, де:

KCT – кінцево-систолічний тиск, розрахований за формулою $0,9 \cdot САТ$,

KDT – кінцево-діастолічний тиск за формулою $0,9 \cdot ДАТ$.

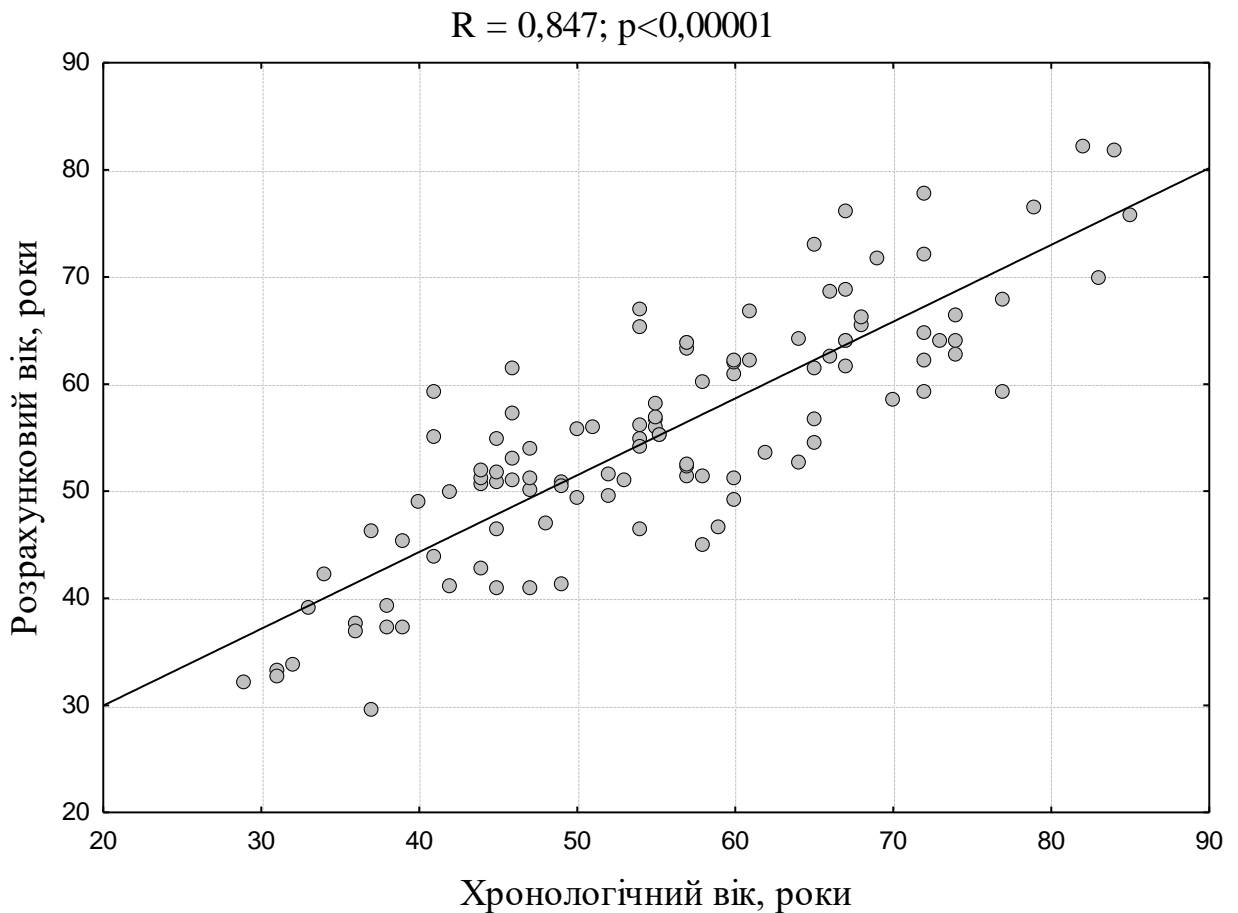


Рисунок 18. Кореляція розрахованого БВ серця та хронологічного віку

Приклади оцінки темпу старіння серця за різницею між БВ та ХВ:

1) Обстежуваний Ю. Г., чол., 51 років. Патології не виявлено.

$$LP = 10 \text{ мм рт. ст.}; E/A = 1,46; MVL_E1 = 8,8; SI = 27,7 \text{ мл} \cdot \text{м}^{-2}$$

$$TAC = 1,41 \text{ мл} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}; MEP = 81 \%$$

БВ = 51,5 року; БВ – ХВ = 0,5 року.

Нормальний темп старіння.

2) Обстежуваний М. С., чол., 47 років. Постковідний синдром.

$$LP = 23 \text{ мм рт. ст.}; E/A = 0,82; MVL_E1 = 8,1; SI = 34,4 \text{ мл} \cdot \text{м}^{-2}$$

$$TAC = 1,25 \text{ мл} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}; MEP = 73 \%$$

БВ = 65 років; БВ – ХВ = 18 років.

Пришвидшений темп старіння.

3) Обстежувана Т. А., жін., 46 років. Гіпертонічна хвороба І ст., АГ 2 ст.

LP = 24 мм рт. ст.; E/A = 1,16; MVL_E1 = 12,6; SI = 35,8 мл • м⁻²

ТАС = 1,46 мл • мм рт. ст.⁻¹; МЕР = 84 %

БВ = 68 років; БВ – ХВ = 22 роки.

Пришвидшений темп старіння.

Запропонована нами модель визначення БВ серця людини проста у використанні, доступна для широкого застосування у клінічній практиці. Коефіцієнт множинної кореляції склав досить високу величину $R = 0,847$, коригований коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,701$ ($F = 43,496$, $p < 0,00001$). Середня абсолютна помилка розрахунку віку дорівнює $5,6 \pm 4,2$ року.

Математична модель біологічного віку судин

Добре відомо, що старіння відбивається на структурі та функції судинної стінки. Зростає жорсткість артерій внаслідок збільшення вмісту колагену та зменшення еластину, збільшується пульсовий тиск та швидкість пульсової хвилі, розвивається ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, локальне та периваскулярне запалення. Найбільш раннім проявом старіння судинної стінки є локальне збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ), особливо в зонах біфуркації артерій, що корелює зі збільшенням щільності судин та структурними змінами стінки судин [141, 151, 155, 172, 271, 309].

Товщина КІМ сонної артерії є важливим біомаркером, що відображає атеросклеротичне ураження судинної системи та відноситься до параметрів локальної центральної артеріальної жорсткості. За участі European Reference Values Collaboration було розроблено еталонні значення для товщини КІМ загальної сонної артерії. Ці референтні інтервали встановлені залежно від віку, статі, рівня артеріального тиску, що полегшує виявлення ознак раннього судинного старіння. Приріст товщини КІМ на ділянці біфуркації сонної

артерії у здорових осіб за період від 40 до 70 років становить 0,007 мм на рік у жінок та 0,009 мм на рік у чоловіків [141].

Визначення БВ артерій дозволяє оцінити ступінь їх вікових змін. Відхилення значення БВ у бік збільшення або зменшення по відношенню до ХВ може бути розцінено як показник функціонального стану судин [201, 227, 280, 307, 357]. Виявлення людей із пришвидшеним старінням артерій дозволяє проводити заходи щодо профілактики вік-залежної патології, прогнозувати ризик розвитку захворювань, оцінювати функціональний стан організму, здійснювати контроль за ефективністю застосування геропротекторів [319-321].

Для розроблення формули визначення БВ судин проводили ультразвукове дослідження магістральних судин шиї у В-режимі з колірним доплерівським картуванням на апараті Xario SSA-66 (Японія) по стандартній методиці з використанням датчика PLT-704SBT 7,5 МГц. Дослідження включало вивчення загальних сонних артерій, зовнішніх сонних артерій (ЗСА), внутрішніх сонних артерій (ВСА), вертебральних артерій (ВА) правої та лівої частини шиї. Визначали розміри просвіту та стан стінки артерій, їх товщину, морфологічні зміни артерій.

Вимірювання товщини КІМ у правій та лівій сонній загальній артерії (КІМп, КІМл) проводилося на 1-1,5 см проксимальніше біфуркації та в зоні біфуркації ЗСА по задній стінці (по відношенню до датчика) артерії. Верхньою межею норми товщини КІМ вважали 0,9 мм. Величину КІМ вимірювали тричі, з кожного боку розраховували середнє значення, яке приймали за величину КІМ. За наявності атеросклеротичної бляшки визначали КІМ в інтактній ділянці. Оцінювали загальні характеристики КІМ: збереження шарів, рівномірність КІМ. Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення КІМ більше 1,5 мм або збільшення КІМ на 50 % поряд з розташованою ділянкою судини.

Відсоток стенозу вимірювали методом ECST (European Carotid Endarterectomy Trial) при поперечному скануванні артерії як відношення різниці діаметра артерії дистальніше місця стенозу до величини вільного

просвіту судини в зоні стенозу, вираженого у відсотках. Стенозом вважали ступінь звуження судини понад 20 %. Розраховували кількісні показники кровотоку в артеріях головного мозку:

V_s – максимальну систолічну швидкість кровотоку в артерії, що досліджується;

V_{ed} – кінцево-діастолічну швидкість, що відображає рівень кровотоку у фазу діастолі;

V_m – середню швидкість кровотоку одного серцевого циклу.

На підставі вищевказаних параметрів характеристики спектральних кривих кровотоку в артеріях обчислювали коефіцієнти, що дозволяють кількісно охарактеризувати нормальні та патологічні характеристики отриманого сигналу:

IR – індекс циркуляторного опору (індекс резистентності), запропонований L. Pourcelot (1974) – співвідношення різниці максимальної систолічної та кінцево-діастолічної частоти доплерівського сигналу (характеризує величину периферичного опору досліджуваної артерії):

$$IR = (V_s - V_{ed})/V_s;$$

PI – індекс пульсації, запропонований R. Gosling (1969), співвідношення різниці максимальної систолічної та кінцево-діастолічної частоти доплерівського сигналу до середньої частоти за серцевий цикл. Індекс відбиває пружно-еластичні властивості досліджуваної артерії проксимальніше ділянки вимірювання. Індекс розраховується за такою формулою:

$$PI = (V_s - V_{ed})/V_m;$$

S/D – систоло-діастолічне співвідношення, запропоноване S. Stewart, характеризує пружно-еластичні властивості артерії. Цей індекс розраховується за наступною формулою: $S/D = V_s/V_{ed}$

Безпосередньо перед проведенням ультразвукового обстеження судин вимірювали АТ за стандартним протоколом методом Короткова. АТ вимірювали тричі з інтервалом 1-2 хв та обчислювали середнє значення.

Попереднім етапом розрахунку формули біологічного віку був аналіз залежності досліджуваних параметрів від віку обстежуваних. У таблиці наведено співвідношення досліджуваних показників із віком (табл. 10).

Таблиця 10. Кореляції Пірсона між хронологічним віком та біомаркерами старіння судин (*жирним шрифтом виділено достовірні кореляції, $p < 0,05$*)

Біомаркери	Справа	Зліва
Загальна сонна артерія (ЗСА)		
Товщина КІМ	0,62	0,50
Товщина КІМ біфуркації	0,58	0,58
Діаметр	0,11	0,09
Vps	-0,32	-0,33
Ved	-0,23	-0,14
Vm	-0,09	-0,10
PI	-0,32	-0,29
IR	-0,09	-0,07
SD	-0,12	-0,06
Внутрішня сонна артерія (ВСА)		
Діаметр	0,14	0,09
Vps	-0,31	-0,13
Ved	-0,15	-0,18
Vm	-0,19	-0,12
PI	-0,08	0,03
IR	-0,02	0,09
SD	0,00	0,15
Вертебральна артерія (ВА)		
Діаметр	-0,05	-0,10
Vps	0,11	0,01
Ved	-0,04	-0,14
Vm	0,02	-0,05
PI	0,18	0,24
IR	0,17	0,25
SD	0,17	0,17

Використання покрокової множинної регресії дозволило відібрати найбільш інформативні показники та отримати рівняння, що зв'язує вік обстежуваних з декількома показниками артерій (табл. 11).

Таблиця 11. Підсумок регресії для залежної змінної «Вік»

R = 0,784; R ² = 0,615; Adjusted R ² = 0,595 F (5,100) = 31,88 p < 0,00001; стандартна похибка оцінки віку: 8,52						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (100)	p
Intercept			41,09	9,716	4,23	0,0001
ЗСА, КІМ _{біф}	0,352	0,079	10,39	2,326	4,47	0,0000
ЗСА, КІМ _{заг}	0,297	0,077	20,82	5,418	3,84	0,0002
ЗСА, PI	-0,339	0,068	-14,33	2,886	-4,96	0,0000
ЗСА, Ved	-0,241	0,066	-0,74	0,205	-3,63	0,0005
ВА ліва, IR	0,212	0,066	33,85	10,535	3,21	0,0018

ЗСА – загальна сонна артерія, ВА – вертебральна артерія, R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R² – коефіцієнт детермінації моделі, Adjusted R² – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), F – критерій Фішера, Intercept – вільний член рівняння, b – коефіцієнт регресії, SE of b – стандартна похибка оцінки, b – стандартизований коефіцієнт регресії, SE of b* – стандартизована похибка коефіцієнту, t – критерій Стьюдента, p – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при p < 0,05).*

$$Y = 10,39 \cdot X_1 + 20,82 \cdot X_2 - 14,33 \cdot X_3 - 0,74 \cdot X_4 + 33,85 \cdot X_5 + 41,09$$

де:

Y – біологічний вік, років;

X₁ – товщина комплексу інтима-медіа біфуркації ЗСА (КІМ_{біф}), мм;

X₂ – товщина комплексу ЗСА (КІМ_{заг}), мм;

X₃ – індекс пульсації ЗСА (PI);

X₄ – кінцево-діастолічна швидкість ЗСА (Ved), м • с⁻¹;

X₅ – індекс опору кровообігу (IR) в лівій вертебральній артерії (ВА).

У формулі використовуються середні значення параметрів правої та лівої артерій.

Систематична похибка обчислення віку, пов'язана з особливостями побудови рівняння множинної регресії, розраховується за допомогою рівняння регресії. Для наших даних ця похибка розраховується за формулою:

$$\text{Похибка розрахунку віку} = 19,696 - 0,358 \cdot \text{ХВ} \quad (r = -0,601; p = 0,001).$$

У свою чергу, БВ дорівнює різниці між прогнозованим віком і похибкою його розрахунку.

На рис. 19 показано графік кореляції між БВ після корекції похибки і ХВ. Можна побачити, що розкид точок навколо лінії регресії невеликий, а коефіцієнт множинної кореляції високий ($r = 0,894; p < 0,00001$). Середнє абсолютне значення похибки розрахунку БВ судин становить $5,1 \pm 3,5$ року.

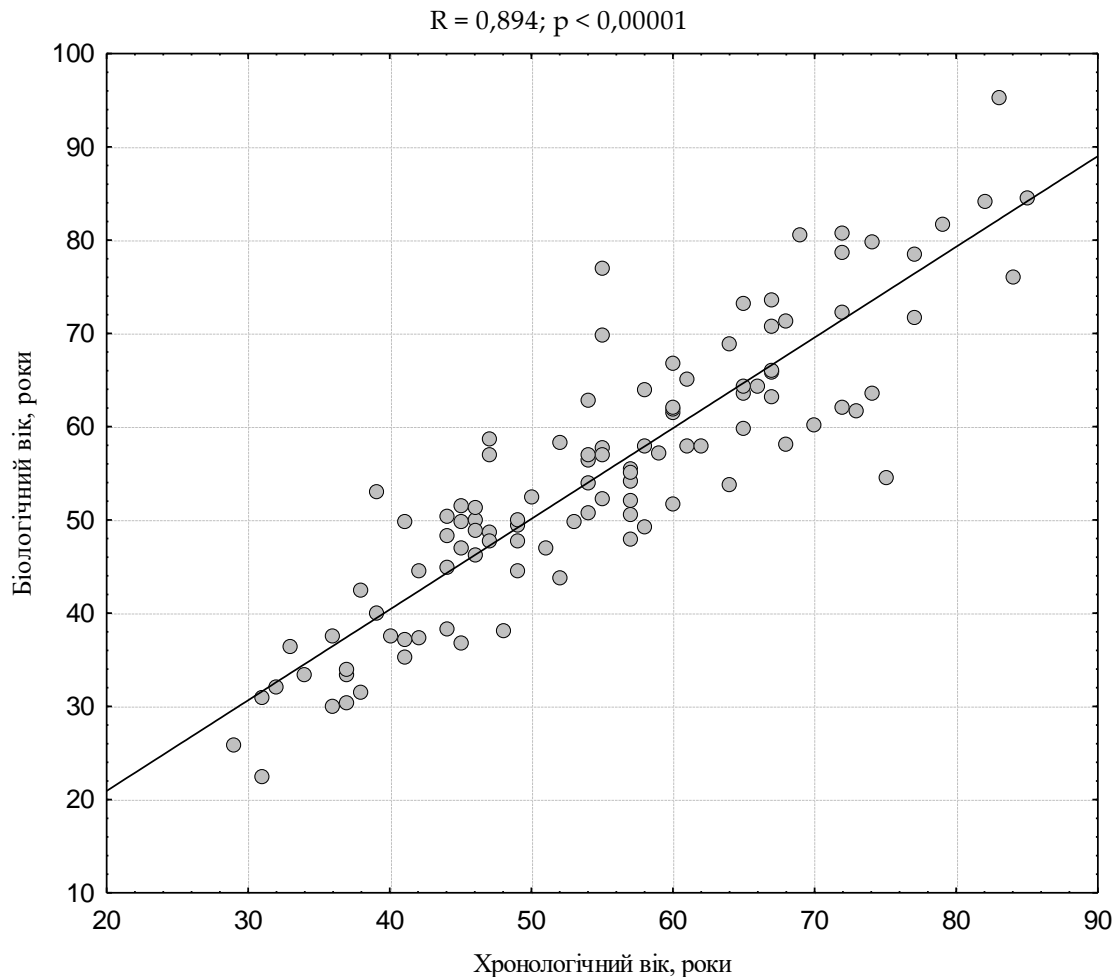


Рисунок 19. Кореляція між біологічним і хронологічним віком судин

Математична модель біологічного віку мікросудин

Для визначення біологічного віку мікросудин використовувались результати дослідження показників кровотоку в мікросудинах шкіри методом лазерної доплерівської флоуметрії. Об'ємну швидкість шкіряного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія "Transonic Systems Inc", США). Вимірювання кровотоку проводили в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя. Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О. В. Коркушко та В. Ю. Лішневською [70]. Вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у вихідному стані (ОШШК_{вих}). Потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої перетискали протягом 3 хв судини плеча манжетною, у якій тиск перевищував рівень САТ обстежуваного на 50 мм рт.ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетискання) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. В цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК_{макс}) та тривалість відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA (Біола) турбудіметричним методом. Забір крові для проведення дослідження проводили в силіконову пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію у об'ємному співвідношенні 1:9 (кінцева концентрація цитрату у пробірці 0,38 %). Використовували плазму, багату на тромбоцити. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів по кривим світлопропускання. У якості індукторів використовували АДФ у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль • л⁻¹.

В'язкість крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 при швидкостях зсуву $10-200 \text{ c}^{-1}$ з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ).

Відомо, що порушення функцій ендотелію з віком відіграють важливу роль у процесах старіння судин та призводять до розвитку різних захворювань. В роботах різних дослідників показано зниження ендотелій-залежної вазодилатації при старінні. Це зумовлено зменшенням в літньому віці активності ендотеліальної NO-синтази, що призводить до зниження утворення оксиду азоту [41, 63, 356]. У той же час відмічено збільшення рівня вазоконстрикторів: ендотеліну-1 і тромбоксану A_2 . Відомо також, що відновлення функціонально повноцінного ендотелію відбувається у людей лише до 30-35 річного віку [119].

Показник ОШШК в стані спокою ($O_{SHK_{вих}}$) характеризує загальний стан перфузії тканин на рівні мікроциркуляторного русла. Починаючи з віку 50-59 років відбувається статистично значиме зменшення $O_{SHK_{вих}}$, яке стає ще більш вираженим після 60 років (табл. 12). При проведенні проби зі створенням постоклюзійної реактивної гіперемії встановлено, що в цей віковий період відбувається достовірне зниження максимальної O_{SHK} при реактивній гіперемії.

Крім того, з віком зменшується тривалість періоду відновлення кровотоку до початкового рівня. З урахуванням літературних даних [356] представлені результати свідчать про порушення ендотелій-залежної вазодилатації, зумовленої, найімовірніше, зниженням синтезу ендотелієм оксиду азоту.

При ендотеліальній дисфункції, як відомо, погіршуються показники гемостазу: підвищується в'язкість крові, збільшується спонтанна і індукована агрегаційна активність тромбоцитів. Внаслідок цих змін зростає частота розвитку серцево-судинної патології у людей літнього віку [41].

Нами показано статистично значиме збільшення в'язкості крові в групах осіб старших 40 років при різних швидкостях зсуву (табл. 13). Вікові зміни

в'язкості крові при старінні зумовлені впливом плазматичних і клітинних факторів. Серед плазматичних факторів в старших вікових групах має значення зростання концентрації загального холестерину та зниження концентрації ХС ЛПВГ. Серед клітинних факторів – вікові зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Так, з віком підвищується агрегаційна здатність еритроцитів, про що свідчить зростання ІАЕ. Іншим фактором, що здійснює вплив на в'язкість крові, є зменшення деформованості еритроцитів і підвищення їх жорсткості.

Таблиця 12. Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку при пробі з реактивною гіперемією у людей різного віку ($M \pm m$)

Показник / Вікові групи, років	20-29 (N = 31)	30-39 (N = 22)	40-49 (N = 45)	50-59 (N = 72)	60-69 (N = 129)	70-79 (N = 91)
ОШШК в спокої, мл • хв ⁻¹ на 100 г тканини	1,29 ± 0,05	1,13 ± 0,07	1,09 ± 0,06	1,03 ± 0,04*	0,97 ± 0,03*	1,02 ± 0,03*
Максимальна ОШШК на висоті реактивної гіперемії, мл • хв ⁻¹ на 100 г тканини	6,74 ± 0,39	6,12 ± 0,37	6,33 ± 0,52	5,87 ± 0,17*	5,65 ± 0,29*	5,8 ± 0,29*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	140,7 ± 10,0	124,9 ± 12,1	128,3 ± 7,0	104,7 ± 4,4*	105,3 ± 4,2*	104,8 ± 4,9*

* – статистична значимість у порівнянні з групою 20-29 років: $p < 0,05$.

Таблиця 13. Показники в'язкості крові, індексу агрегації та індексу деформованості еритроцитів у людей різного віку ($M \pm m$)

Показник / Вікові групи, років		20-29 (N = 31)	30-39 (N = 22)	40-49 (N = 45)	50-59 (N = 72)	60-69 (N = 129)	70-79 (N = 91)
В'язкість крові (сПз) при швидкостях зсуву	200 с ⁻¹	3,36 ± 0,07	3,54 ± 0,08	3,63 ± 0,09*	3,78 ± 0,06*	3,79 ± 0,05*	3,79 ± 0,04*
	100 с ⁻¹	3,57 ± 0,07	3,74 ± 0,09	3,81 ± 0,09*	3,95 ± 0,06*	3,93 ± 0,06*	3,95 ± 0,04*
	50 с ⁻¹	3,78 ± 0,07	3,99 ± 0,01	4,05 ± 0,09*	4,20 ± 0,06*	4,17 ± 0,06*	4,18 ± 0,05*
	20 с ⁻¹	4,02 ± 0,08	4,26 ± 0,11	4,3 ± 0,1*	4,47 ± 0,06*	4,45 ± 0,06*	4,46 ± 0,05*
	10 с ⁻¹	4,16 ± 0,08	4,39 ± 0,12	4,5 ± 0,1*	4,66 ± 0,07*	4,64 ± 0,07*	4,63 ± 0,05*
IAE, у. од.	1,19 ± 0,01	1,19 ± 0,01	1,24 ± 0,03*	1,26 ± 0,01*	1,27 ± 0,05*#	1,27 ± 0,05*#	
IDE, у. од.	1,16 ± 0,01	1,16 ± 0,01	1,11 ± 0,02*	1,11 ± 0,00*	1,10 ± 0,01*#	1,10 ± 0,01*#	

* – статистична значимість у порівнянні з групою 20-29 років: $p < 0,05$.

Важлива роль у вік-залежному підвищенні в'язкості крові належать змінам функціонального стану тромбоцитів. У людей літнього віку статистично значимо зростає спонтанна агрегаційна активність тромбоцитів (табл. 14). При дії індукторів (адреналіну, АДФ) агрегаційна здатність тромбоцитів зростає вже в віковій групі 40-49 років.

Таблиця 14. Показники агрегаційної здатності тромбоцитів в різному віці

Показник / Вікові групи, років	20-29 (N = 31)	30-39 (N = 22)	40-49 (N = 45)	50-59 (N = 72)	60-69 (N = 129)	70-79 (N = 91)
Спонтанна агрегація, % ОЩ	2,73 ± 0,38	3,01 ± 0,5	2,73 ± 0,4	3,41 ± 0,5	4,09 ± 0,4*	4,45 ± 0,5*
Адреналін- індукована агрегація, % ОЩ	39,5 ± 3,8	49,2 ± 8,1	57,0 ± 9,3	54,51 ± 4,4*	59,77 ± 4,5*	55,9 ± 4,3*
АДФ- індукована агрегація, % ОЩ	40,3 ± 4,6	52,1 ± 6,9	60,2 ± 8,8*	65,6 ± 6,3*	72,0 ± 6,1*	68,5 ± 6,8*

* – статистична значимість у порівнянні з групою 20-29 років: $p < 0,05$.

Серед показників, наведених у табл. 12–14, відібрано найінформативніші, які й увійшли до формули розрахунку БВ мікросудин за допомогою методу покрокової множинної регресії ($R = 0,48$; $p < 0,001$):

$$Y = 0,69 \cdot X1 + 50,58 \cdot X2 - 0,25 \cdot X3 - 0,072 \cdot X4 + 0,75 \cdot X5 + 0,696$$

де:

Y – біологічний вік, років;

X1 – індекс маси тіла, $\text{кг} \cdot \text{м}^{-2}$;

X2 – обвід талії/обвід стегон;

X3 – максимальна об'ємна швидкість шкірного кровотоку при пробі з реактивною гіперемією, $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ на 100 г тканини;

X4 – час відновлення кровотоку при пробі з реактивною гіперемією, с;

X5 – спонтанна агрегація тромбоцитів, % о.п.

Систематична помилка розрахунку віку, пов'язана з особливостями побудови рівняння множинної регресії [331], визначається за формулою:

$$ERR = 48,15 - 0,82 \cdot XB$$

БВ розраховується як різниця розрахункового віку і похибки його розрахунку: $БВ = Y - ERR$. Результати розрахунку БВ обстежених і їх зіставлення з хронологічним віком представлено на рис. 20.

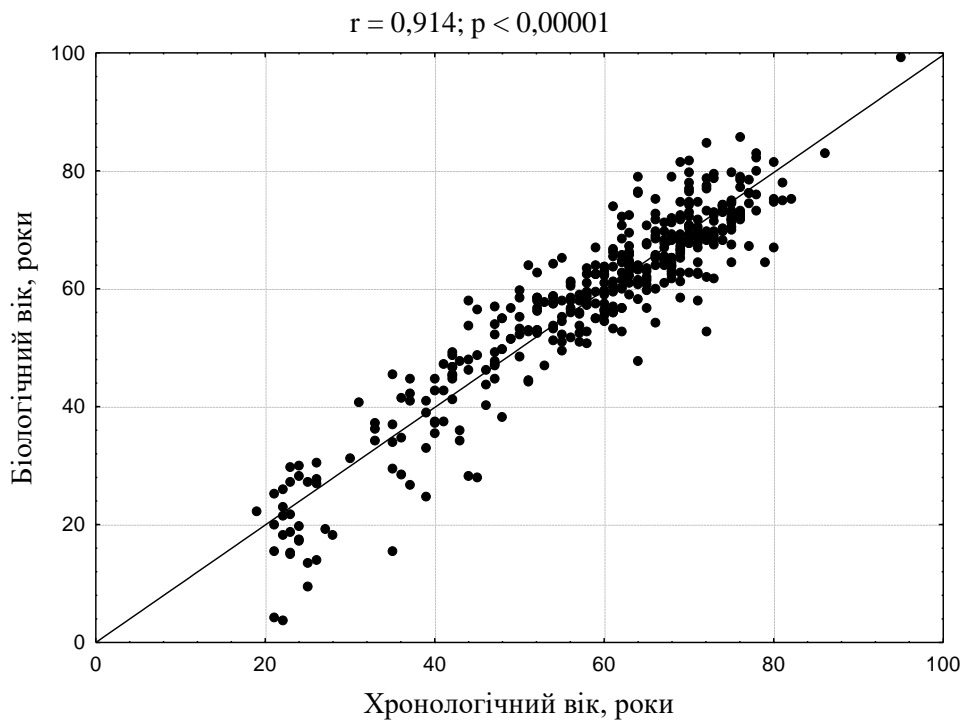


Рисунок 20. Співвідношення БВ мікросудин та хронологічного віку

Середня абсолютна величина похибки розрахунку БВ мікросудин становить 4,8 року.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК СИСТЕМИ ДИХАННЯ

Біомаркери вікових змін системи дихання

Як було показано в цілому ряді досліджень, при старінні відбуваються закономірні зміни дихальної системи організму, які призводять до суттєвих порушень легеневої вентиляції [12, 17, 37, 48, 331].

В похилому віці створюються передумови для розвитку легеневої патології, погіршення її перебігу. Вікові зміни ведуть до зниження адаптаційних можливостей дихальної системи. Обструктивні порушення в бронхіальному дереві в похилому віці, які обумовлені поєднанням органічних та функціональних змін, поглиблюють вентиляційні порушення, викликають гіповентиляцію різних ділянок легень, що призводить до зниження напруги кисню в альвеолярному повітрі, розвитку ареріальної гіпоксемії та тканиної гіпоксії [17]. Система дихання при старінні зазнає суттєвих морфологічних і функціональних змін, які поширюються на грудну клітину, повітроносні шляхи, легеневу паренхіму та судинну систему малого кола кровообігу [17]. Після 60 років визначаються значні дегенеративно-дистрофічні зміни кісток і м'язів грудної клітки. Реберні хрящі втрачають свою еластичність, розвивається кальциноз, зменшується рухомість реберно-хребцевих суглобів. Вікові зміни хребта у поєднанні з атрофією та атонією довгих м'язів спини призводять до розвитку старечого кіфозу. Деформація грудної клітки призводить до розвитку негативного внутрішньо-плеврального тиску і перерозтягнення альвеол, що негативно відбивається на легеневій вентиляції в старості.

Помітні вікові зміни відбуваються в стінці бронхів. Вона інфільтрується лімфоїдними і плазматичними елементами, у просвіті бронхів накопичується слиз, злущений епітелій, внаслідок чого просвіт бронхів звужується. Атрофуються м'язові, волокнисті елементи, що в поєднанні з розростанням

перибронхіальної сполучної тканини обумовлює нерівномірну вентиляцію деформованих бронхів.

Суттєві зміни при старінні відбуваються в сполучній тканині легень. Вона дегідратується, зменшується її основна речовина. Еластичні волокна в альвеолах стають грубими, втрачають свою фібрилярність. Респіраторні бронхіоли та альвеолярні ходи розширюються, особливо у верхніх відділах легень. Стінки альвеол тоншають, розширюються альвеолярні пори. Спостерігається нерівномірне потовщення міжальвеолярних, міжацинозних перегородок через проростання їх колагеновими волокнами. Наявність атрофічних процесів в легенях, розростання сполучної тканини знижує еластичність легень при старінні.

Вікові морфологічні зміни ведуть до суттєвих змін функціонування дихальної системи в старості. На етапі вентиляції звертає на себе увагу зменшення дихального об'єму. Суттєво знижуються резервний об'єм вдиху і резервний об'єм видиху. Ці зсуви обумовлюють вікове зменшення життєвої ємності легень. Зниження з віком ЖЕЛ пов'язане, головним чином, з ригідністю грудної клітки, зменшенням сили дихальних м'язів, еластичності легень, зменшенням бронхіальної прохідності. Не менш важливим фактором, що чинить негативний вплив на ефективність вентиляції в старості, є порушення рівномірності розподілу вдихуваного повітря, обумовлене неоднаковим ростом опору у повітроносних шляхах, різним ступенем втрати еластичності легеневою тканиною, наявністю ділянок ателектазу в легенях. З віком порушується також газобмін між альвеолярним повітрям та кров'ю легневих капілярів. Найважливішим показником оксигенації крові в легенях є кисневе насичення артеріальної крові, яке у літніх і старих людей знижується, розвивається артеріальна гіпоксемія. Темп зниження функціональних можливостей системи зовнішнього дихання при старінні у різних людей неоднаковий [40, 193, 331]. Тому поряд з оцінкою інтегрального біологічного віку велике значення має вимір ступеня вікових

змін окремих фізіологічних систем організму – так званого парціального біологічного віку.

Вивченню вікових змін дихальної системи присвячено досить багато досліджень. Але в них не стояло завдання інтегральної оцінки вікових змін даної системи, що має важливе значення для виявлення осіб з пришвидшеним старінням, визначення так званого “легеневого” типу старіння.

При виборі показників для оцінки біологічного віку з великої кількості можливих біомаркерів необхідно вибирати ті, які відповідають ряду вимог, що істотно підвищує інформативність і якість оцінки. Ці вимоги дещо відрізняються у різних авторів [17]. На думку деяких авторів, результати форсованої спірометрії можуть служити індикатором швидкості інволютивних процесів системи дихання при старінні [37].

У попередніх роботах співробітників Інституту геронтології критерієм пришвидшеного старіння було збільшення функціонального віку респіраторної системи у порівнянні з календарним (паспортним) віком більше ніж на 7 років [48].

Математична модель біологічного віку системи дихання

Тип та ступінь виразності порушень вентиляційної функції легень та бронхіальної прохідності визначали методом спірометрії на апараті «Спірометр MIR Spirobank II» (виробник MIR S.r.l., Італія). Для оцінки бронхіальної прохідності був використаний аналіз кривої «потік-об’єм» форсованого видиху. Як відомо, крива «потік-об’єм» форсованого видиху представляє взаємозв’язок видихуваного об’єму повітря та відповідного йому потоку повітря при форсованому видиху в двоосьовій системі координат, де на вісі абсцис відображається об’єм, а на вісі ординат – дихальний потік [193].

Використання кривої «потік-об'єм» форсованого видиху засновано на тому, що після досягнення максимального потоку при форсованому видиху величина потоку повітря знижується. Це обумовлено компресією повітряних шляхів транспульмональним тиском, що збільшується. Локалізація компресії визначається точками рівного тиску, тобто точками, де тиск зовні дорівнює тиску в просвіті бронхів. Під час видиху точка рівного тиску переміщається від великих бронхів до дрібних периферичними повітряними шляхами. Тому по величині видихуваного потоку повітря на рівні різних об'ємів легень можна судити про прохідність відповідних сегментів бронхіального дерева.

Розраховували наступні показники вентиляційної функції легень та кривої «потік-об'єм» форсованого видиху:

- 1) VC – життєву ємність легень, л;
- 2) FVC – форсовану життєву ємність легень, л;
- 3) FEV₁ – об'ємну швидкість видиху за 1 секунду;
- 4) PEF – максимальну швидкість форсованого видиху;
- 5) FEV₁/FVC % – індекс Тифно;
- 6) FEF₂₅₋₇₅ – середньовидихуваний потік.

Також визначали час затримки дихання на вдиху та на видиху.

Результати дослідження показали, що у здорових людей вікових груп 60-69 та 70-79 років, в порівнянні з молодими (30-39 років), має місце зниження багатьох показників респіраторної системи (табл. 15). Статистично значимі відмінності середніх значень показників у різних вікових групах ($F = 4,07$, $p < 0,001$) зумовлені морфофункціональними її змінами, зокрема, збільшенням залишкової ємності легень, зменшенням їх еластичності, послабленням дихальних м'язів. Простежується статистично значимий кореляційний зв'язок між хронологічним віком та більшістю спірографічних показників.

Таблиця 15. Показники спірометрії у здорових людей різного віку

Показник / Вікові групи, років	30-39 (N = 9)	40-49 (N = 27)	50-59 (N = 18)	60-69 (N = 27)	70-79 (N = 14)	ANOVA, p
VC, л	3,93 ± 0,87	3,96 ± 1,03	3,36 ± 0,94	2,99 ± 0,89	2,74 ± 1,04	< 0,001
FVC, л	4,40 ± 1,02	4,33 ± 1,17	3,68 ± 1,03	3,21 ± 0,87	3,02 ± 1,14	< 0,001
FEV ₁ , л	3,41 ± 0,61	3,29 ± 0,79	2,80 ± 0,67	2,42 ± 0,62	2,35 ± 0,80	< 0,001
PEF, л • с ⁻¹	6,77 ± 1,54	6,54 ± 2,08	5,40 ± 1,89	4,77 ± 1,75	4,63 ± 2,13	< 0,001
FEV ₁ /FVC, %	78,6 ± 8,7	76,6 ± 5,9	77,1 ± 7,8	76,47 ± 9,3	79,7 ± 14,2	= 0,801
FEF ₂₅₋₇₅ , л • с ⁻¹	3,2 ± 0,9	2,9 ± 0,9	2,3 ± 0,9	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,8	< 0,001

Як свідчать дані табл. 16, існує досить висока зворотна кореляція між кількома показниками системи дихання та віком.

Таблиця 16. Коефіцієнти кореляції між хронологічним віком та біомаркерами старіння системи дихання
(жирним шрифтом визначені кореляції достовірні при $p < 0,05$)

Біомаркери	R
Життєва ємність легень (VC), л	-0,44
Примусовий VC (FVC), л	-0,49
Обсяг форсованого видиху за 1 с (FEV ₁), л	-0,53
Піковий потік видиху (PEF), л • с ⁻¹	-0,42
FEV ₁ /FVC, %	0,05
Потік форсованого видиху (FEF ₂₅₋₇₅), л • с ⁻¹	-0,44
Час затримки дихання на вдиху (Ti), с	-0,35
Час затримки дихання на видиху (Te), с	-0,14

У табл. 17 показано кореляції між показниками системи дихання. Багато цих кореляцій дуже високі. При відборі показників для рівняння множинної регресії вибиралися ті з них, які мали більш слабку кореляцію між собою та високу кореляцію з віком.

Таблиця 17. Матриця кореляцій між біологічними маркерами старіння системи дихання (виділені жирним шрифтом достовірні кореляції, $p < 0,05$)

	VC	FVC	FEV1	PEF	FEV1/FVC	FEF ₂₅₋₇₅	Ti	Te
VC	1,00	0,85	0,86	0,62	-0,17	0,54	0,40	0,14
FVC	0,85	1,00	0,95	0,73	-0,37	0,53	0,41	0,15
FEV1	0,86	0,95	1,00	0,80	-0,08	0,72	0,44	0,15
PEF	0,62	0,73	0,80	1,00	-0,03	0,64	0,37	0,05
FEV1/FVC	-0,17	-0,37	-0,08	-0,03	1,00	0,34	-0,00	-0,05
FEF ₂₅₋₇₅	0,54	0,53	0,72	0,64	0,34	1,00	0,28	-0,01
Ti	0,40	0,41	0,44	0,37	-0,00	0,28	1,00	0,44
Te	0,14	0,15	0,15	0,05	-0,05	-0,01	0,44	1,00

Використання покрокової множинної регресії дозволило відібрати найбільш інформативні показники та отримати рівняння, що пов'язує вік обстежених з рядом показників системи дихання (табл. 18).

$$Y = 128 - 14,77 \cdot X1 - 4,46 \cdot X2 - 0,19 \cdot X3 - 12,82 \cdot X4$$

де:

Y – біологічний вік, років;

X1 – стать (1 - чоловік, 2 - жінка);

X2 – FEF₂₅₋₇₅/зріст, л • м⁻¹;

X3 – час затримки дихання на вдику, с;

X4 – FVC/зріст, л • м⁻¹.

Таблиця 18. Регресійний аналіз для залежної змінної «Вік»

$R = 0,702$; $R^2 = 0,492$; $Adjusted\ R^2 = 0,470$; $F(4,95) = 22,51$ $p < 0,001$; стандартна похибка оцінки віку: 9,303						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (95)	p
Intercept			128,01	8,94	14,31	0,00001
Стать (1 – чоловіки, 2 – жінки)	-0,55	0,10	-14,77	2,77	-5,34	0,00001
FEF ₂₅₋₇₅ , л • м ⁻¹	-0,33	0,09	-4,46	1,21	-3,69	0,00040
Час затримки дихання на вдиху, с	-0,25	0,09	-0,19	0,06	-2,99	0,00352
FVC/Зріст, л • м ⁻¹	-0,61	0,10	-12,82	2,17	-5,90	0,00001

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R^2 – коефіцієнт детермінації моделі, *Adjusted R²* – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), *F* – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

При розрахунку формули БВ використано відношення FVC до зросту людини. Це пов'язано з тим, що від зросту сильно залежить величина об'єму легень ($r = 0,8$). Тому для розрахунку належних величин використовується зріст. Людина невеликого зросту має невелику величину FVC. Тому, якщо не враховувати зріст, можна було б зробити неправильний висновок про незадовільний функціональний стан легень на підставі маленького об'єму легень.

Систематична похибка прогнозування віку пов'язана з особливостями побудови рівняння множинної регресії і розраховується за формулою:

$$\text{Похибка прогнозування віку} = 28,79 - 0,508 \cdot \text{XB} \quad (r = -0,707; p = 0,0001).$$

У свою чергу, БВ респіраторної системи розраховується як різниця між прогнозованим віком (*Y*) і похибкою прогнозування віку.

Середнє абсолютне значення похибки розрахунку БВ системи дихання становить 5,3 року.

На рис. 21 показаний графік кореляції між БВ системи дихання і хронологічним віком. Видно, що дисперсія точок навколо лінії регресії мала, а коефіцієнт множинної кореляції високий ($r = 0,895$; $p < 0,00001$).

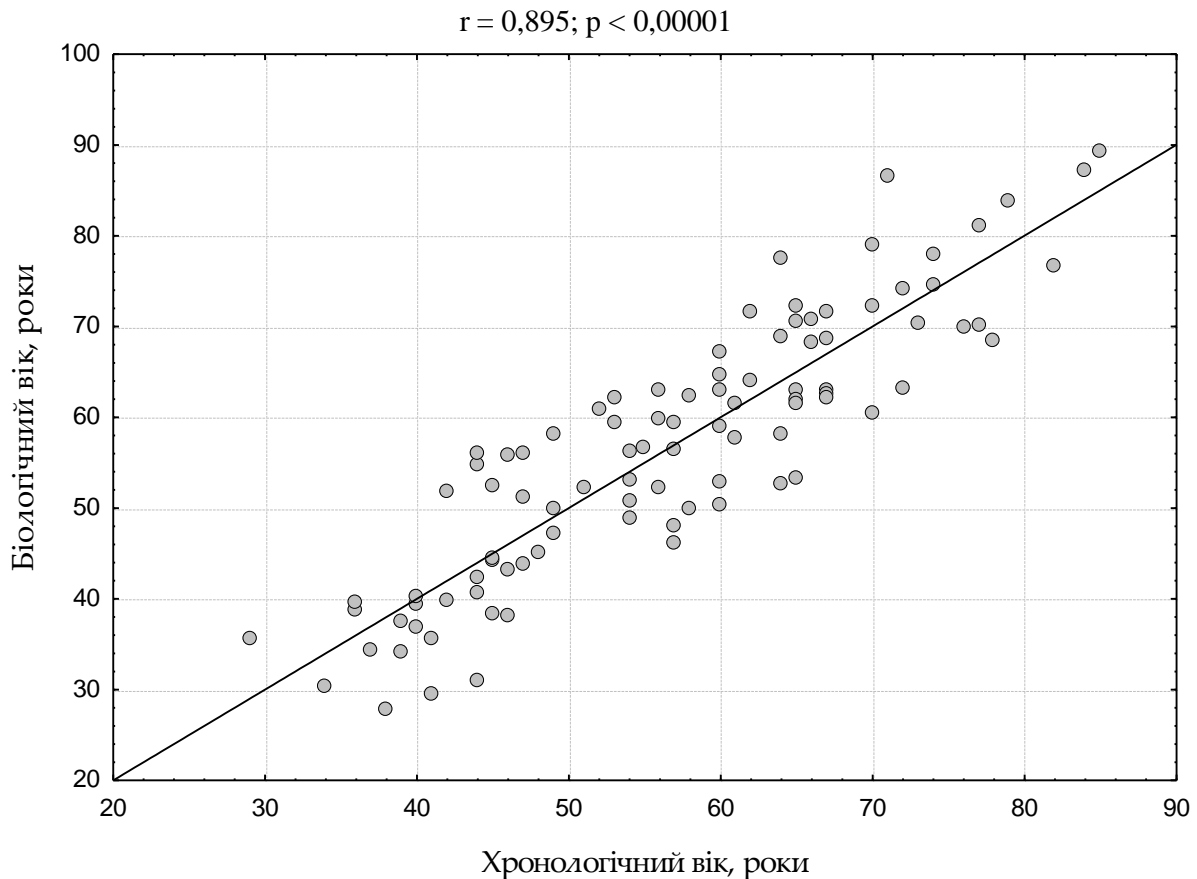


Рисунок 21. Співвідношення біологічного віку системи дихання та хронологічного віку

У людей із пришвидшеним старінням респіраторної системи її БВ перевищує хронологічний вік на 7 років або більше [48]. Починаючи з 40 років, частка осіб з пришвидшеним темпом старіння системи дихання закономірно зменшується (табл. 19). Це пов'язано з тим, що пришвидшено старіючі люди мають меншу тривалість життя.

Таблиця 19. Частка осіб різного віку з пришвидшеним старінням системи дихання, %

Вікова група, років	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Частка осіб з пришвидшеним старінням	11,1	23,1	16,7	14,3	13,3

Таким чином, формула для розрахунку біологічного віку системи дихання має досить високу точність і може бути застосована для оцінки ризику розвитку вік-залежної патології цієї системи.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Автономна нервова система (АНС) відіграє важливу роль у регуляції функцій внутрішніх органів та адаптації організму до змін зовнішнього середовища. Так, стрес через активацію симпатичного відділу АНС призводить до адаптивних змін ССС – зростання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, серцевого викиду, централізації кровообігу через зміни тону судин.

Загальноприйнятим міжнародним стандартом оцінки стану АНС є метод аналізу варіабельності ритму серця (ВРС) – реєстрація ЕКГ і вимірювання тривалості послідовних RR-інтервалів [5, 232, 238, 239, 240, 335]. Клінічні дослідження показали, що реакція серцево-судинної системи, її нейрогуморальної регуляції на зовнішні стресові впливи багато в чому залежить від стану автономної регуляції, активності симпатичної та парасимпатичної ланок АНС, їх взаємодії між собою у кожному конкретному випадку. В умовах, коли у вихідному стані переважає симпатична активність, у відповідь на зовнішній вплив (фізичне навантаження, психоемоційне напруження та ін.) спостерігається виразніша реакція з боку симпатико-адреналової та серцево-судинної систем. Навпаки, коли переважає парасимпатична активність, за однієї і тієї ж інтенсивності впливу, зрушення з боку зазначених систем виявляються значно менше. Особливо виразно така залежність проявляється у людей старшого віку.

Біомаркери вікових змін автономної нервової системи

Аналіз літературних даних та результатів наших досліджень свідчить про можливість оцінки стану АНС шляхом вивчення ВРС. Слід зазначити, що клінічне значення ВРС вперше оцінено в 1965 р. Non і Lee. Через двадцять років Sayers і співавт. звернули увагу на присутність фізіологічних ритмів у сигналі серцебиття. У 1970-х роках Ewing запропоновано кілька простих

тестів, за допомогою яких по короткочасних змінах інтервалу R-R виявляли автономну нейропатію у хворих на цукровий діабет. Взаємозв'язок вищого ризику смерті у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, зі зниженою ВРС вперше був продемонстрований Wolf в 1977 р. У 1981 р. Akselrod та співавт. вперше використали показник коливань серцевого ритму у зв'язку з дихальними рухами для оцінки ступеню жорсткості міокарду та визначення біологічного віку серця. Клінічна значимість ВРС була встановлена наприкінці 1980-х років, коли було підтверджено, що ВРС є стійким і незалежним предиктором смерті у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда.

Метод спектрального аналізу ВРС, починаючи з 60-х років минулого століття, розробляли проф. Д. Жемайтіте в Каунаському інституті серцево-судинної патології та проф. Р.М. Баєвський в Інституті медико-біологічних проблем.

Наприкінці 70-х років у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України почалися дослідження вікових аспектів ВРС (А.Г. Бутенко, В.Б. Шатило), які успішно продовжуються досі (А.В. Писарук, В.П. Чижова). У 1985-1990 р.р. було детально досліджено особливості ВРС у здорових людей від 3 місяців до 89 років і у довгожителів. Також були вивчені зміни ВРС при ортостатичній пробі, фізичних навантаженнях, психоемоційному напруженні, фармакологічних пробах. Ці дослідження дозволили уточнити механізми формування спектральних компонентів та їх зв'язок з тонусом симпатичного або парасимпатичного відділів АНС.

Перший прилад для добової реєстрації інтервалів RR та аналізу ВРС в Україні розроблено київською фірмою «Сольвейг» у 1997 р. З того часу за допомогою цього приладу в Інституті геронтології НАМН України проводяться дослідження ВРС у здорових та хворих людей різного віку. Для

цього у 1995 р. А.В. Писаруком створена комп'ютерна програма «КардіоСпектр», що аналізує отримані дані ВРС.

Аналіз ВРС, який є складовою частиною холтерівського моніторингу, набув значного поширення в кардіології для оцінки автономної нервової регуляції серця, прогнозування ризику розвитку аритмій і раптової смерті [12, 99, 128, 129, 198, 235]. У 1996 році групою експертів Європейського товариства кардіологів та Північно-американського товариства стимуляції і електрофізіології розроблені стандарти аналізу ВРС, відповідно до яких тепер виконуються більшість досліджень [204]. Це дало можливість зіставляти дані, одержані різними дослідниками при використанні методу аналізу ВРС в клінічній практиці. На даний час накопичено величезний матеріал по ВРС при різних функціональних і патологічних станах організму [276].

У табл. 20 наведено перелік показників ВРС у відповідності до міжнародних стандартів [204].

Таблиця 20. Стандартні показники варіабельності ритму серця

Показник	Одиниця виміру	Коротка характеристика
Часовий аналіз		
SDNN _i	мс	Середнє значення стандартних відхилень всіх RR-інтервалів для всіх 5-хвилинних сегментів всього запису
RMSSD	мс	Корінь квадратний із середнього значення суми квадратів різниць між сусідніми RR-інтервалами
pNN50	%	% пар сусідніх RR-інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс
Спектральний аналіз		
TP	мс ²	Загальна потужність спектру ($\leq 0,40$ Гц)
VLF	мс ²	Потужність коливань дуже низької частоти (діапазон 0,003-0,04 Гц)
LF	мс ²	Потужність коливань низької частоти (діапазон 0,04-0,15 Гц)
HF	мс ²	Потужність високочастотних коливань (діапазон 0,15-0,40 Гц)
LFn	н.о.	Потужність LF в нормалізованих одиницях: $100 \cdot LF / (TP - VLF)$
HFn	н.о.	Потужність HF в нормалізованих одиницях: $100 \cdot HF / (TP - VLF)$
LF/HF		Відношення LF/HF

У табл. 21 наведені відповідності між статистичними і частотними показниками ВРС.

Таблиця 21. Відповідність між статистичними і частотними показниками ВРС

Статистичний показник	Спектральний показник
SDNN	TP
RMSSD	HF
pNN50	HF

Для інтерпретації результатів аналізу ВРС можна використовувати дані щодо фізіологічних корелят показників ВРС, представлених у табл. 22.

Таблиця 22. Фізіологічні кореляти показників ВРС

Статистичні показники	
SDNN	Симпато-парасимпатична модуляція
RMSSD	Парасимпатична активність
pNN50	Парасимпатична активність
Спектральні показники	
VLF	Гуморальна регуляція (ренін-ангіотензинова система та ін.), активність центральних осциляторів, коливання метаболізму
LF	Симпато-парасимпатична модуляція барорефлекторного походження
HF	Парасимпатична активність
LFn	Відносна симпатична активність
HFn	Відносна парасимпатична активність

Аналізу вікових змін ВРС присвячено досить багато робіт [130, 168, 72-77, 79]. Одними із перших були дослідження О.В. Коркушко та співавт. в Інституті геронтології, у яких охарактеризовано зміни ВРС в процесі онтогенезу [47, 50, 53, 55, 57]. Автори з'ясували, що ВРС закономірно змінюється у віковому діапазоні від 1 до 89 років: спочатку збільшується до

20-25 років, а потім, після 40 років, прогресивно знижується. В зв'язку з тим, що ВРС зумовлена модуляціями активності симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, було зроблено висновок про закономірність вікових змін автономної регуляції ритму серця в процесі онтогенезу, зокрема, її поступової інволюції при старінні.

Для оцінки БВ автономної нервової системи використовуються дані різних методів дослідження: вимірювання артеріального тиску (АТ), реєстрація ЕКГ, аналіз ВРС. Аналіз ВРС дозволяє оцінити стан автономної регуляції ритму серця. Відомо, що з віком підвищується АТ, подовжується інтервал QT на ЕКГ і знижується ВРС [378]. З віком знижується реакція серця на впливи з боку АНС, переважно парасимпатичні, знижується барорефлекторна компонента ритму серця [108, 254, 328, 379]. Загальноприйнятим методом дослідження ВРС є реєстрація ЕКГ і вимірювання тривалості послідовних RR-інтервалів [5, 232, 238, 239, 240, 335]. При короткочасному запису кардіоритмограми дослідження проводиться не раніше, ніж через 1,5-2 години після їжі, в тихій затемненій кімнаті. За 12 годин до початку дослідження скасовується прийом медикаментів, вживання кави, алкоголю, обстежуваним рекомендують утримуватися від стресів (фізичних, психічних). Запис кардіоритмограми проводиться вранці, в період від 10 до 12 години, в комфортних умовах (температура близько 22 градусів за Цельсієм). Під час дослідження не можна розмовляти. Також перед кардіоритмографічним дослідженням необхідно скасувати фізіопроцедури і вживання медикаментів з урахуванням терміну виведення ліків з організму. Перед записом кардіоритмограми обстежуваний повинен перебувати протягом 5-10 хв у максимально спокійній обстановці.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) та запис ЕКГ здійснювались з 10 до 12 години дня в горизонтальному положенні, а потім у вертикальному положенні через 5 хв після вставання. Реєстрацію та аналіз ЕКГ, аналіз ВРС проводили за допомогою ЕКГ-реєстратора DiaCard v. 1.0.0.73 (Solvaig,

Україна). Вимірювали тривалість інтервалів PQ і QT, розраховували корегований QTc (за формулою Базета). Показники ВРС розраховували в часовій та частотній областях [254].

Дані аналізу ВРС у здорових людей різного віку, отримані в наших дослідженнях, наведені в табл. 23. Як видно з отриманих даних (табл. 23), при старінні відбуваються виражені зміни статистичних показників ВРС. У людей вже у віці 40-59 років, у порівнянні з 20-39-річними, зменшується загальна ВРС, про що свідчить достовірне ($p < 0,05$) зниження SDNN. Крім того, достовірно ($p < 0,05$) знижуються такі показники ВРС, як RMSSD і pNN50. У групі людей старших 60 років зміни статистичних показників ВРС більш значні. Ці зміни свідчать про закономірне зниження як низькочастотної, так і високочастотної компонент ВРС при старінні.

Також з віком відбувається значне ($p < 0,001$) зниження високочастотної ВРС (RMSSD і pNN50). Відзначається також великий міжіндивідуальний розкид значень всіх показників ВРС в популяції, тому деяка кількість молодих і старих людей мають близькі їх величини.

Як видно з отриманих даних (табл. 23), при старінні відбуваються виражені зміни спектральних показників ВРС як у чоловіків, так і у жінок. Вікові зміни спектральних показників ВРС аналогічні змінам статистичних показників при старінні: зменшується потужність коливань серцевого ритму у всіх областях спектру (VLF, LF і HF). Внаслідок виразнішого зменшення з віком високочастотних коливань ритму серця (HF), нормалізовані значення потужності низько- і високочастотних коливань (LFn, HFn), а також відношення LF/HF достовірно ($p < 0,05$) змінюються при старінні в бік переважання симпатичного тону.

Таблиця 23. Показники ВРС у здорових людей різного віку ($M \pm m$)

Показники / Вікові групи, років	20-39 (N = 35)	40-59 (N = 64)	60-79 (N = 52)
<i>В горизонтальному положенні</i>			
САТ, мм рт. ст.	113,3±1,7	126,2±2,2	130,4±2,0
ДАТ, мм рт. ст.	74,6±1,1	80,5±1,3	76,8±1,4
ЧСС, хв ⁻¹	65,3±1,4	65,1±1,2	66,1±1,6
QT, мс	366,5±3,9	372,9±3,5	382,2±4,6
SDNN, мс	56,1±3,7	35,4±2,4	29,3±2,1
RMSSD, мс	53,5±4,4	25,0±3,3	23,4±2,3
pNN50, %	29,6±3,3	7,5±1,7	6,1±1,9
TP, мс ²	3536±509	1399±225	930±128
VLF, мс ²	822±122	604±70	411±64
LF, мс ²	1304±227	455±102	289±45
HF, мс ²	1408±306	336±98	229±52
LF/HF	0,9±0,2	1,4±0,3	1,3±0,6
LFn, %	48,7±3,2	56,9±2,5	55,8±2,8
HFn, %	51,3±3,2	43,1±2,5	44,2±2,8
<i>У вертикальному положенні</i>			
САТ, мм рт. ст.	118,1±1,9	131,5±2,5	137,5±2,8
ДАТ, мм рт. ст.	84,9±0,8	90,7±1,9	85,2±2,1
ЧСС, хв. ⁻¹	79,7±1,8	77,6±1,5	76,7±1,8
SDNN, мс	43,0±2,6	34,5±2,3	26,3±1,9
RMSSD, мс	27,95±2,5	22,5±2,9	18,3±2,0
pNN50, %	9,4±1,5	3,0±1,0	2,5±0,6
TP, мс ²	2025±244	1411±234	718±88
VLF, мс ²	717±102	605±94	338±46
LF, мс ²	939±122	543±122	302±28
HF, мс ²	329±45,3	258±37	212±50
LF/HF	4,0±0,3	2,1±0,3	1,4±0,2
LFn, %	74,2±3,2	67,7±2,2	58,7±3,0
HFn, %	26,1±3,2	32,3±2,2	41,3±3,0

Усі показники достовірно ($p < 0,05$; ANOVA) змінюються з віком, крім ДАТ та ЧСС.

Вікові зміни VLF-коливань мають меншу виразність в порівнянні зі змінами LF- і HF-коливань. Тому їх відносна частка в загальній спектральній потужності коливань серцевого ритму збільшується з віком. Відзначається великий міжіндивідуальний розкид значень всіх спектральних показників ВРС, особливо в молодому віці. Тому багато молодих і старих людей мають близькі значення спектральних показників ВРС.

Ортопроба, як показали проведені дослідження, викликає достовірне зниження потужності спектра серцевого ритму в діапазоні HF, більш виразне у молодих людей. Це свідчить про зменшення з віком реакції зі сторони парасимпатичного відділу автономної нервової системи на ортостатичний вплив. У положенні стоячи, порівняно з положенням лежачи, збільшується LF та знижується HF (табл. 23). Їхнє відношення – симпато-парасимпатичний баланс – зростає. Це нормальна фізіологічна реакція на ортостатичний вплив, який також супроводжується збільшенням ЧСС. При старінні, як свідчать отримані дані, ця реакція зменшується. Встановлено відсутність достовірного підвищення потужності коливань серцевого ритму в діапазоні LF у літніх людей, яке зазвичай спостерігається у людей молодого віку, що свідчить про слабку активацію симпатичних впливів на серцево-судинну систему.

Таким чином, можна зробити висновок, що зниження компенсаторної реакції кровообігу на ортостатичний вплив у літніх людей є наслідком зменшення реакції з боку автономної нервової системи.

Математичні моделі біологічного віку автономної нервової системи

Попереднім етапом розрахунку формули біологічного віку був аналіз залежності досліджуваних параметрів від віку обстежуваних. У табл. 24 наведено коефіцієнти кореляції досліджуваних показників з віком.

Таблиця 24. Коефіцієнти кореляції між хронологічним віком і біомаркерами (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

Показники	Кореляція Пірсона	Кореляція Спірмена
<i>В горизонтальному положенні</i>		
CAT, мм рт. ст.	0,25	0,24
ДАТ, мм рт. ст.	-0,12	-0,15
ЧСС, хв ⁻¹	0,02	0,00
QT, мс	0,24	0,26
QTc, мс	0,22	0,25
NN, мс	-0,07	-0,01
SDNN, мс	-0,27	-0,26
RMSSD, мс	-0,17	-0,19
pNN50, %	-0,31	-0,30
TP, мс ²	-0,30	-0,31
VLF, мс ²	-0,19	-0,22
LF, мс ²	-0,29	-0,29
HF, мс ²	-0,20	-0,25
LF/HF	0,02	-0,12
LFn, %	-0,11	-0,12
HFn, %	0,11	0,12
<i>В вертикальному положенні</i>		
CAT, мм рт. ст.	0,12	0,13
ДАТ, мм рт. ст.	-0,22	-0,26
ЧСС, хв ⁻¹	-0,17	-0,16
NN, мс	0,08	0,13
SDNN, мс	-0,09	-0,39
RMSSD, мс	-0,04	-0,24
pNN50, %	-0,35	-0,24
TP, мс ²	-0,00	-0,37
VLF, мс ²	-0,15	-0,30
LF, мс ²	-0,08	-0,55
HF, мс ²	0,04	-0,22
LF/HF	-0,40	-0,46
LFn, %	-0,11	-0,44
HFn, %	0,32	0,41

Застосування покрокової множинної регресії дозволило вибрати найбільш інформативні показники та отримати рівняння, що зв'язує вік обстежуваних з рядом показників (табл. 25).

Таблиця 25. Підсумок регресії для залежної змінної «Вік» (модель 1).

$R = 0,732$; $R^2 = 0,537$; $Adjusted R^2 = 0,503$; $F(6,83) = 16,004$; $p < 0,0001$; стандартна похибка оцінки віку: 9,467						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (83)	p
Intercept			15,945	17,430	0,915	0,363
САТ (лежачи), мм рт. ст.	0,407	0,100	0,390	0,096	4,073	0,000
ДАТ (лежачи), мм рт. ст.	-0,354	0,100	-0,544	0,154	-3,530	0,001
QT (лежачи), мс	0,226	0,078	0,112	0,038	2,910	0,005
LF/HF (лежачи)	0,274	0,082	1,522	0,458	3,324	0,001
pNN50 (стоячи), %	-0,391	0,078	-0,717	0,143	-5,005	0,000
LF/HF (стоячи)	-0,477	0,083	-2,929	0,510	-5,739	0,000

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R^2 – коефіцієнт детермінації моделі, $Adjusted R^2$ – скоригований R -квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), F – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, b – коефіцієнт регресії, $SE\ of\ b$ – стандартна похибка оцінки, b^* – стандартизований коефіцієнт регресії, $SE\ of\ b^*$ – стандартизована похибка коефіцієнту, t – критерій Стьюдента, p – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

$$Y = 0,390 \cdot X1 - 0,544 \cdot X2 + 0,112 \cdot X3 + 1,522 \cdot X4 - 0,717 \cdot X5 - 2,929 \cdot X6 + 15,95$$

(модель 1),

де:

Y – біологічний вік, років;

$X1$ – САТ (положення лежачи), мм рт. ст.;

$X2$ – ДАТ (положення лежачи), мм рт. ст.;

$X3$ – інтервал QT (положення лежачи), мс;

$X4$ – LF/HF (положення лежачи);

$X5$ – pNN50 (положення стоячи), %;

$X6$ – LF/HF (положення стоячи).

Систематична похибка обчислення віку, пов'язана з особливостями побудови рівняння множинної регресії, розраховується за допомогою

рівняння регресії: прогнозований вік – хронологічний вік [331]. Для наших даних ця похибка розраховується за формулою:

$$\text{Похибка розрахунку віку} = 25,44 - 0,464 \cdot \text{ХВ} \quad (r = -0,681; p = 0,00001)$$

У свою чергу, БВ розраховується як різниця між прогнозованим віком і похибкою в його розрахунку.

На рис. 22 зображено графік кореляції між БВ (після корекції похибки) і ХВ. Розкид точок навколо лінії регресії невеликий, а коефіцієнт множинної кореляції високий ($r = 0,895$; $p < 0,00001$). Середнє абсолютне значення похибки розрахунку БВ в даному випадку становить 5,2 року.

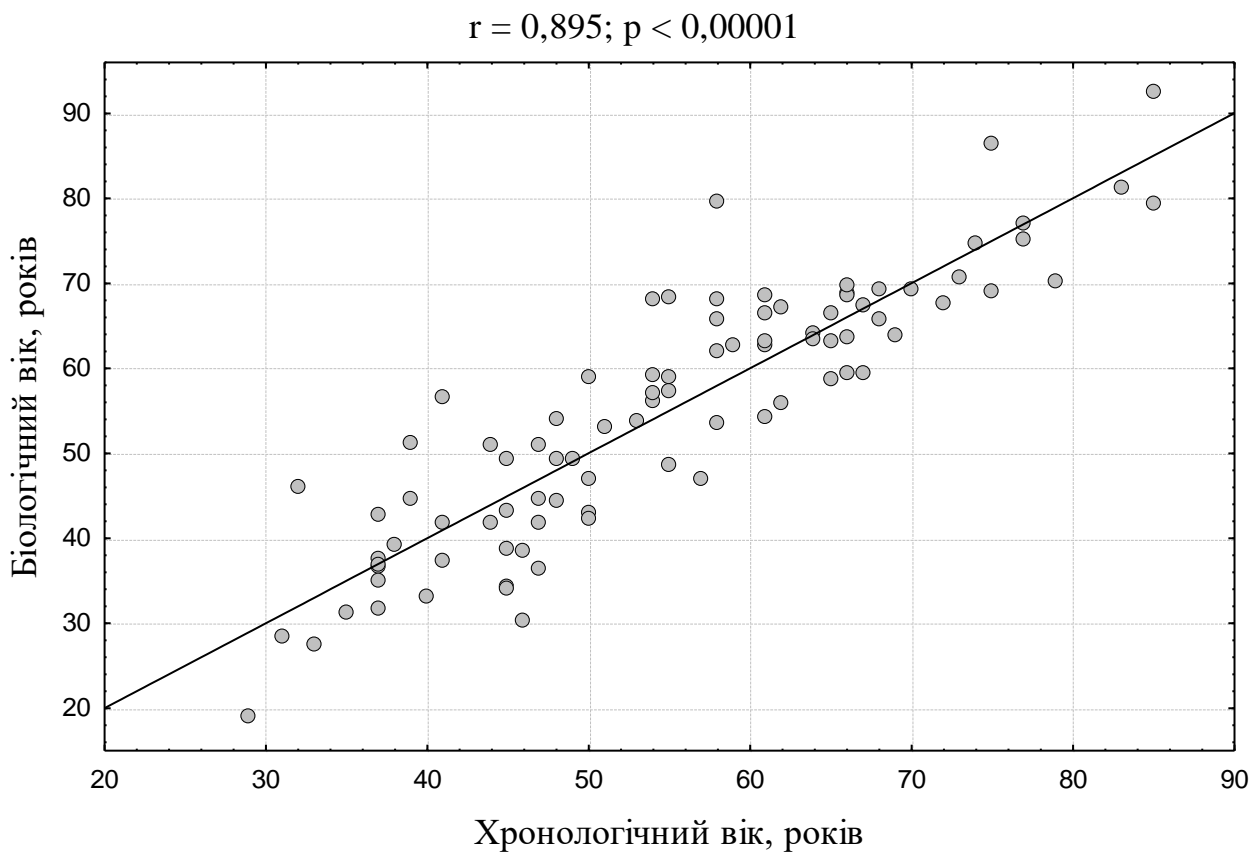


Рисунок 22. Кореляція між біологічним і хронологічним віком людей (модель 1)

Зазвичай вважаються пришвидшено старіючими люди, у яких БВ перевищує ХВ на 10 років. Їх частка серед обстежених нами людей становить 11,1 %.

Спрощену формулу для розрахунку БВ отримано з використанням даних обстежень в положенні лежачи (табл. 26).

$$Y = 0,524 \cdot X1 + 0,103 \cdot X2 - 0,269 \cdot X3 - 5,16 \text{ (модель 2)}$$

Y – біологічний вік, років;

X1 – пульсовий артеріальний тиск (САТ – ДАТ), мм рт. ст;

X2 – QT, мс;

X3 – pNN50, %.

Таблиця 26. Підсумок регресії для залежної змінної «Вік» (модель 2)

R = 0,569; R ² = 0,324; Adjusted R ² = 0,30; F (3,86) = 13,753; p < 0,0001; стандартна похибка оцінки віку: 11,23						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (83)	p
Intercept			-5,159	17,013	-0,303	0,7624
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	0,425	0,089	0,524	0,109	4,786	0,0000
QT, мс	0,209	0,089	0,103	0,044	2,338	0,0217
pNN50, %	-0,32	0,089	-0,269	0,075	-3,589	0,0005

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R² – коефіцієнт детермінації моделі, Adjusted R² – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), F – критерій Фішера, Intercept – вільний член рівняння, b – коефіцієнт регресії, SE of b – стандартна похибка оцінки, b – стандартизований коефіцієнт регресії, SE of b* – стандартизована похибка коефіцієнту, t – критерій Стьюдента, p – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при p < 0,05).*

Систематична похибка визначення віку розраховується за формулою:

$$\text{Похибка розрахунку віку} = 36,19 - 0,661 \cdot \text{ХВ} \text{ (r = -0,818; p = 0,001)}$$

У свою чергу БВ розраховується як різниця між прогнозованим віком і похибкою його розрахунку.

На рис. 23 зображено графік кореляції між БВ і ХВ. Розкид точок навколо лінії регресії невеликий, а коефіцієнт множинної кореляції високий ($r = 0,890$; $p < 0,0001$). Середнє абсолютне значення похибки розрахунку БВ в даному випадку становить 5,7 року.

Серед обстежених частка людей з пришвидшеним старінням АНС (різниця між БВ та ХВ понад 10 років) становить 10 %.

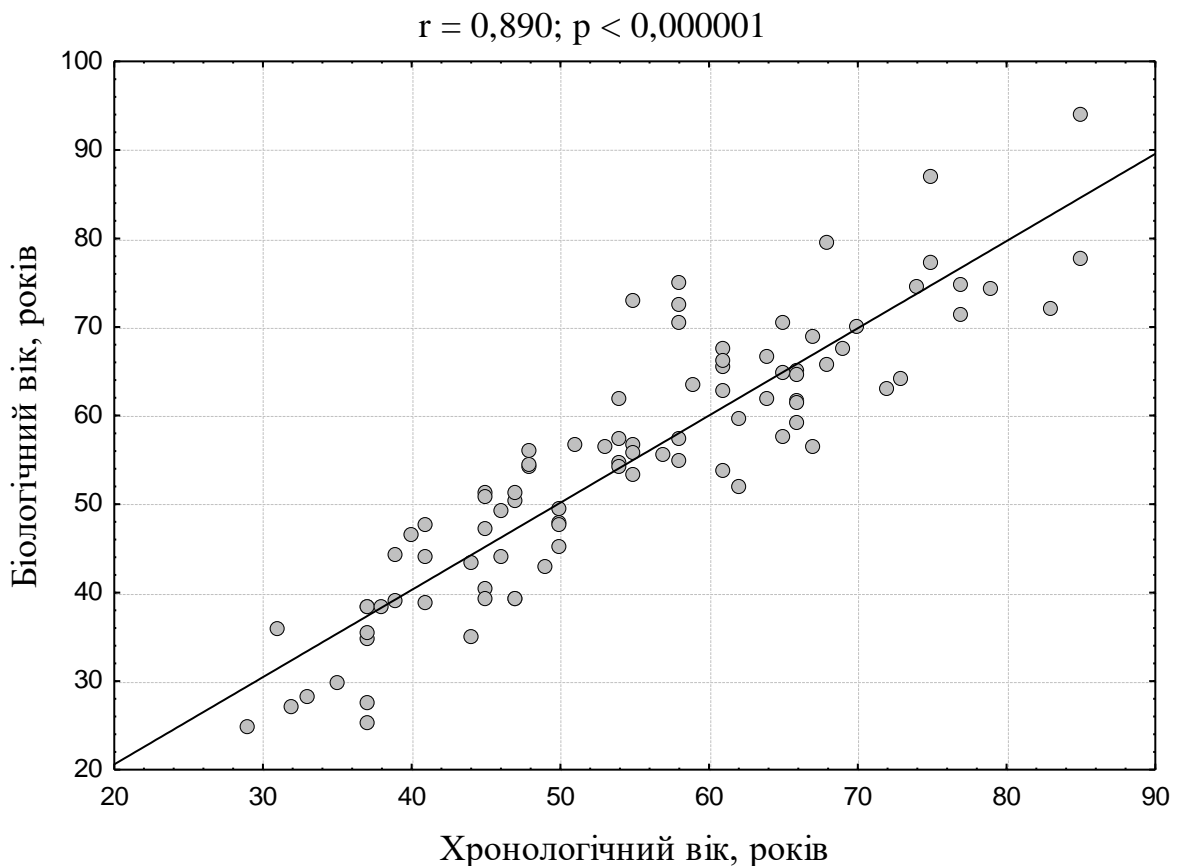


Рисунок 23. Кореляція між біологічним та хронологічним віком обстежених (модель 2)

Таким чином, розроблений нами метод визначення БВ АНС має достатню точність і може бути використаний для оцінки темпу старіння цієї системи.

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ

Як відомо, у людини з віком виникають фізіологічні зміни органів і систем, що збільшує ризик розвитку багатьох захворювань. Похилий та старечий вік – це критичні періоди для розвитку остеопорозу і виникнення низькоенергетичних остеопоротичних переломів, серед яких перелом проксимального відділу стегнової кістки вважається найтяжчим і часто призводить до ранньої інвалідизації населення [32]. Крім цього, наявність вертебральних остеопоротичних переломів часто призводить до болю в спині та зниження працездатності людини. В іноземній літературі можна зустріти термін «silent disease», що означає "тиха хвороба", так науковці говорять про «остеопороз» [136].

Відомо, що зі старінням людини відбувається втрата кісткової маси та міцності кісток. Про актуальність вивчення процесів старіння та розвитку остеопорозу свідчить велика кількість іноземних публікацій [133, 136, 147]. Протягом останніх років спостерігається постаріння населення як у світовій популяції, так і в нашій країні, що призводить до зростання пацієнтів із хронічними захворюваннями, у тому числі кістково-м'язової системи [85].

Старіння опорно-рухового апарату характеризується розвитком дегенеративно-дистрофічних та метаболічних змін у кістково-м'язовій системі, які призводять до зниження працездатності та обмеження щоденних можливостей людини похилого віку та розвитку вікозалежної патології [85, 161, 330]. У науковій літературі для характеристики траєкторії змін стану фізіологічних систем організму протягом життя використовують термін «гомеорез». Визначення гомеорезу дає змогу прогнозувати віковий розвиток та процеси старіння людини [31, 95].

Встановлено, що гомеорезис відображає «біологічний паспорт» людини й об'єктивно характеризує її біологічний вік [38, 95].

Оцінку мінеральної щільності та якості кісткової тканини проводили

методом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) за допомогою приладу «Prodigy, GENC Lunar» (Мадісон, США, 2005). Контроль якості процедури проводили у відповідності з рекомендаціями виробника із щоденним калібруванням приладу та використанням фантому.

Однією з основних характеристик міцності кісткової тканини й ризику переломів є мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), за рахунок якої забезпечується 70-75 % міцності кістки. «Золотим стандартом» визначення МЩКТ є двофотонна рентгенівська абсорбціометрія.

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ, г/см²) визначали на рівні поперекового відділу хребта (ПВХ), шийки стегнової кістки (ШСК), проксимального відділу стегнової кістки (ПВСК), дистального відділу кісток передпліччя (ДВКП). Крім того, визначали показники T (відображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності кісткової тканини обстеженого порівняно з дорослими особами віком 20 років) та Z (відображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності обстеженого порівняно з віковою нормою практично здорових осіб).

Для оцінки мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини визначали показник TBS за допомогою інсталюваної на ДРА програми «TBS і Nsight software» (Med-Imaps, Pessac, France). При оцінці показника пряме фізичне вимірювання кісткової мікроархітектури не проводять, а обчислення здійснюється за проекцією 3D-структури на 2D-площині. Метод оцінки якості трабекулярної кісткової тканини надає можливість аналізувати трабекулярну структуру відповідно до різних статистичних властивостей пікселей по відношенню до щільності, внаслідок чого вираховується показник, який сильно корелює з 3D параметрами проєктованої трабекулярної кістки [86, 386].

Оцінку ризику остеопоротичних переломів проводили за допомогою української версії опитувальника FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), яка

вимірює 10-річну ймовірність (ризик) основних остеопоротичних переломів (ООП), до яких відносять переломи стегнової та плечової кісток, кісток передпліччя й клінічно значущі переломи тіл хребців, а також окремо ризик переломів стегнової кістки (ПСК) у осіб віком 40 років і старше. Розрахунок проводили на офіційному інтернет-ресурсі FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) без показників МЦКТ [84, 234].

Біомаркери вікових змін кістково-м'язової системи

За умов старіння у людини збільшується ризик розвитку різних захворювань, оскільки виникають вік-асоційовані зміни різних органів і систем. Старіння кісткової системи характеризується розвитком дегенеративно-дистрофічних та метаболічних змін, які призводять до розвитку остеопорозу та його ускладнень – малотравматичних переломів, які не тільки зменшують працездатність хворих та обмежують їхні щоденні можливості, але й призводять до збільшення показників летальності внаслідок мало травматичних переломів [161, 169, 223].

В іноземній літературі можна зустріти термін «silent disease», що означає «тиха хвороба», так науковці говорять про «остеопороз» [81, 169, 192]. Літній та старечий вік – це критичні періоди для розвитку остеопорозу та його ускладнень – низькоенергетичних остеопоротичних переломів, серед яких найтяжчим є перелом проксимального відділу стегнової кістки, виникнення якого призводить до пролонгованої інвалідизації та смерті пацієнтів [81, 159, 192, 223]. Крім цього, наявність інших остеопоротичних переломів, а саме вертебральних, часто призводить до болю в спині та зниження працездатності хворих. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років складає 39,7 % для жінок та 13,1 % для чоловіків; ризик перелому стегнової кістки становить 17,5 та 6 %, хребців – 15,6 та 5,0 %, дистального відділу передпліччя 16,0 та 2,5 % відповідно [81, 148, 159]. Тому раннє прогнозування ризику переломів може допомогти пацієнту зберегти здоров'я та перешкодити втраті працездатності.

Про актуальність вивчення процесів старіння та розвитку остеопорозу свідчить велика кількість наукових публікацій [22, 82, 85, 161, 192, 231, 261]. Вивчення БВ кісткової системи вчені проводять вже багато років, проте сучасні методи математичного моделювання створюють нові можливості для отримання нових моделей БВ та більш точних результатів їх прогнозування.

У дослідженнях, проведених Д. Г. Рохліним та співав. ще в 1935 році, зроблено спроби вирахування «кісткового віку» людини на основі проведення рентгенологічних досліджень [85].

У 1993 році на базі Інституту геронтології України були вперше описані формули БВ кісткової тканини для чоловіків і жінок з урахуванням показників ультразвукової денситометрії [81, 82]. Результати цих досліджень демонструють, що ступінь постаріння кісткової системи у жінок з переломами шийки стегнової кістки значно перевищував популяційний стандарт на 8,5 років у віковій групі 60-69 років та на 10,3 року у віковій групі 70-79 років. Прискорене старіння кісткової системи призводило до вірогідного збільшення частки хворих з тяжкою формою остеопорозу серед хворих з переломами шийки стегнової кістки (60-69 років – 90 %; 70-79 років – 100 %) [22].

У 2015 році в ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» досліджено особливості БВ кісткової системи в жінок старших вікових груп з вертебральним больовим синдромом залежно від стану МЦКТ [85]. Обстежених 257 постменопаузальних жінок віком 50-89 років поділили на групи: основна група (n = 154) з остеопорозом та остеопенією, група порівняння (n = 103) з нормальною МЦКТ. Визначення БВ проводили з використанням «амбулаторної» батареї тестів за методикою В. П. Войтенко [28].

Авторами встановлено достовірні зв'язки між показником БВ та індексом маси тіла, показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини. Результати досліджень продемонстрували, що в жінок старших вікових груп

показники БВ достовірно погіршуються як серед осіб з нормальною, так і з низькою МЩКТ. У жінок із остеопорозом та без вертебральних переломів показник БВ у віці 60-69 років був значно більшим у порівнянні з особами без остеопорозу. Цей показник достовірно збільшувався за рахунок осіб віком 70-79 років. Показник БВ у віковій групі 60-69 років був вірогідно гіршим (вищим) у групах з нормальною МЩКТ ($p < 0,001$) та остеопенією ($p < 0,001$) порівняно з жінками із остеопорозом. Таким чином, результати досліджень показали, що серед жінок старших вікових груп з нормальною МЩКТ при погіршенні БВ істотну роль відіграють вікові зміни, а у пацієнток з остеопорозом – процеси, пов'язані з віком, нівелюються наявністю самого захворювання.

Широке впровадження в практику оцінки ризику остеопоротичних переломів опитувальника FRAX, поява його української версії та межових значень щодо ініціації антиостеопоротичного лікування чи додаткового рентгенденситометричного дослідження дозволила підвищити ефективність прогнозування остеопоротичних переломів. Можливість використання трьох основних показників міцності кісткової тканини й ризику малотравматичних переломів (МЩКТ, TBS та FRAX) стало підґрунтям для розробки нових моделей БВ, що й було метою даного дослідження.

Отримані результати демонструють залежність показників МЩКТ, TBS та FRAX залежно від віку та визначають необхідність раннього їх визначення у молодих осіб для прогнозування розвитку остеопорозу та його ускладнень. Важливою знахідкою є те, що до моделі з високою точністю ввійшли не тільки показники інструментальної оцінки стану кісткової тканини (МЩКТ і TBS), а й показники FRAX, які є відображенням клінічних факторів ризику остеопорозу. Практичні лікарі можуть рекомендувати молодим особам з факторами ризику остеопорозу обстеження кісткової системи за допомогою ДРА з визначенням показників МЩКТ та TBS, а також оцінку 10-річної ймовірності остеопоротичних переломів за допомогою опитувальника FRAX,

які за результатами проведених нами досліджень, є високо інформативними в прогнозуванні ризику остеопорозу та його ускладнень. Це допоможе своєчасно виявити захворювання та запобігти розвитку остеопорозу у старшому віці.

Таким чином, результати досліджень показали, що серед жінок старших вікових груп з нормальною МЩКТ при погіршенні БВ істотну роль відіграють вікові зміни, а у пацієток з остеопорозом – процеси, пов'язані з віком, нівелюються наявністю самого захворювання. Отримані результати підкреслюють необхідність ранньої діагностики втрати кісткової маси до моменту розвитку остеопорозу та його ускладнень [85].

На сьогодні показники мінеральної щільності та якості кісткової тканини, виміряні за допомогою двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), дозволяють вірогідно оцінювати міцність кісткової тканини та ризик остеопоротичних переломів. Показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) визначає близько 70-75 % її міцності й згідно рекомендацій провідних світових товариств (ISCD, IOF) використовується для встановлення діагнозу остеопорозу [169, 223].

Показник якості трабекулярної кісткової тканини (trabecular bone score – TBS), виміряний за допомогою ДРА, на даний час не використовується самостійно для встановлення діагнозу остеопорозу, проте сильно корелює з 3D-параметрами трабекулярної кістки й пов'язаний з ризиком остеопоротичних переломів у постменопаузальних жінок та чоловіків старшого віку [86, 386].

Ще один сучасний метод, який дозволяє оцінювати ризик остеопоротичних переломів без використання інструментальних методів оцінки кісткової тканини – опитувальник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Метод оцінки 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів (ОПП) та окремо переломів стегнової кістки (ПСК) в осіб віком 40 років і старше використовується у світі з 2008 року. Українська версія FRAX з'явилась у 2016 році, а в 2019 з'явилися критерії для ініціації

антиостеопоротичної терапії чи додаткового обстеження кісткової тканини за допомогою ДРА для українського населення [84, 234].

Для запобігання прогресуванню остеопорозу й розвитку малотравматичних переломів важливо своєчасне комплексне використання усіх показників, які оцінюють міцність кісткової тканини й ризик переломів (МЩКТ, TBS та FRAX), у зв'язку з чим виникає необхідність створення математичної моделі БВ кісткової системи та розробки методу оцінки швидкості її старіння. Результати багатьох досліджень вказують на відсутність повної відповідності між хронологічним та біологічним віком, а можливість прогнозування остеопорозу та його ускладнень на основі застосування формул для визначення БВ може підвищити профілактичних заходів у осіб з групи ризику.

Метою дослідження було розробити сучасну математичну модель визначення біологічного віку кісткової системи з урахуванням мінеральної щільності та якості кісткової тканини та показників української моделі FRAX. На базі ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова» НАМН України обстежено 121 осіб (77 жінок та 44 чоловіків) віком від 30 до 90 років без будь-яких відомих захворювань кістково-м'язової системи в анамнезі, які амбулаторно звернулись до лікарів-терапевтів для проходження щорічного профілактичного огляду за період з 01.2020 р. по 12.2021 р. Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова» НАМН України (протокол №5 від 23.04.2019 р). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Пацієнти були розподілені на 4 вікові групи: 30-44 років – молодий, 45-59 років – зрілий, 60-74 років – літній і 75-90 років – старечий вік [81]. За віковими групами розраховано середні величини антропометричних показників, параметрів ДРА (МЩКТ і TBS), 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки (FRAX) й виявлено достовірний вплив фактору «Вік» на всі показники, крім показників маси тіла та МЩКТ поперекового відділу хребта ($p > 0,05$) (табл. 27).

Таблиця 27. Вплив фактору «Вік» на дисперсію показнику.

Показник / Вікові групи, років	Молодий	Зрілий	Літній	Старечий	p
	30-44	45-59	60-74	75-90	
Зріст, см	173,2 ± 1,9	168,2 ± 1,3	165,5 ± 1,4	162,8 ± 3,9	0,006
Маса тіла, кг	83,5 ± 4,6	77,4 ± 2,5	78,7 ± 2,2	71,3 ± 2,9	0,28
МЩКТ-ПВХ, г/см ²	1,13 ± 0,02	1,02 ± 0,03	1,03 ± 0,03	1,03 ± 0,09	0,051
МЩКТ-ШСК-пр., г/см ²	0,93 ± 0,03	0,82 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,68 ± 0,03	0,0007
МЩКТ-ПВСК-пр., г/см ²	1,05 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,82 ± 0,04	0,001
МЩКТ-ШСК-л., г/см ²	0,95 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,66 ± 0,03	0,0001
МЩКТ-ПВСК-л., г/см ²	1,08 ± 0,02	0,96 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,83 ± 0,04	0,0002
МЩКТ-ДВКП, г/см ²	0,75 ± 0,01	0,70 ± 0,01	0,67 ± 0,02	0,59 ± 0,05	0,0003
TBS, од.	1,44 ± 0,02	1,35 ± 0,01	1,31 ± 0,01	1,31 ± 0,04	0,0001
FRAX-ОПП, %	2,36 ± 0,25	4,02 ± 0,46	4,60 ± 0,36	8,10 ± 1,38	0,0001
FRAX-ПСК, %	0,14 ± 0,03	0,61 ± 0,12	1,21 ± 0,15	3,94 ± 0,71	0,0001

Результати представлено у вигляді $M \pm m$; аналіз виконано за допомогою однофакторного ANOVA (p – достовірність впливу фактору «Вік»).

Тут і в табл. 28: МЩКТ-ПВХ – мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта; МЩКТ-ШСК-пр. та МЩКТ-ШСК-л. – мінеральна щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки (справа та зліва, відповідно); МЩКТ-ПВСК-пр. та МЩКТ-ПВСК-л. – мінеральна щільність проксимального відділу стегнової кістки (справа та зліва, відповідно); МЩКТ-ДВКП – мінеральна щільність кісткової тканини дистального відділу кісток передпліччя; TBS – показник якості кісткової тканини; FRAX-ОПП – 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів без урахування мінеральної щільності кісткової тканини; FRAX-ПСК – 10-річна ймовірність переломів шийки стегнової кістки без урахування мінеральної щільності кісткової тканини.

Математичні моделі біологічного віку кістково-м'язової системи

Для комплексної оцінки БВ кісткової системи при моделюванні було використано основні антропометричні показники, параметри мінеральної

щільності та якості кісткової тканини, а також 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів. Методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення біологічного віку кісткової системи (табл. 28).

Таблиця 28. Результати розрахунку рівняння множинної регресії з покроковим виключенням малоінформативних предикторів у програмі Statistica 7.0 для залежної змінної «Вік»

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t(111)	p
Intercept		-	105,35	11,32	9,31	0,001
МЦКТ-ПВХ, г/см ²	0,23	0,10	16,37	6,79	2,41	0,020
МЦКТ-ШСК-пр., г/см ²	-0,48	0,21	-40,88	17,38	-2,35	0,020
МЦКТ-ПВСК-пр., г/см ²	0,33	0,28	26,83	22,79	1,18	0,240
МЦКТ-ШСК-л., г/см ²	-0,35	0,19	-29,71	16,30	-1,82	0,070
МЦКТ-ПВСК-л., г/см ²	0,13	0,27	10,40	22,67	0,46	0,640
FRAХ-ОПП, %	-0,59	0,14	-2,61	0,62	-4,24	0,005
FRAХ-ПСК, %	0,87	0,13	8,65	1,33	6,52	0,001
TBS, од.	-0,28	0,07	-32,04	8,33	-3,85	0,002

Intercept – вільний член рівняння, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

У результаті проведеного регресійного аналізу отримали формулу:

$$Y = 16,37 \cdot X1 - 40,88 \cdot X2 - 29,71 \cdot X3 + 26,83 \cdot X4 + 10,40 \cdot X5 - \\ - 2,61 \cdot X6 + 8,65 \cdot X7 - 32,04 \cdot X8 + 105,35$$

де:

Y – біологічний вік кісткової системи, років;

X1 – мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта, г/см²;

X2 та X3 – мінеральна щільність шийки стегнової кістки (відповідно, справа й зліва), г/см²;

X4 та X5 – мінеральна щільність проксимального відділу стегнової кістки (відповідно, справа й зліва), г/см²;

X6 – 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

X7 – 10-річна ймовірність переломів шийки стегнової кістки без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

X8 – показник якості трабекулярної кісткової тканини, од.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю (R) склав 0,78; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,615; скоригований показник R² (із врахуванням кількості предикторів в моделі) – 0,588; критерій Фішера F(8,1) – 22,2; значущість моделі була оцінена як висока (p < 0,001) зі стандартною похибкою (SE) 8,16. Подальше виключення з моделі показників МЩКТ-ПВСК призводило до зниження чутливості моделі на 3,5 %.

На рис. 24 представлено кореляційну залежність між розрахованим (біологічним) та хронологічним віком обстежених осіб. Встановлено, що дисперсія точок навколо лінії регресії невелика, коефіцієнт множинної кореляції предикторів із залежним показником Y (Вік) високий (r = 0,78, p < 0,001), що свідчить про високу точність створеної моделі.

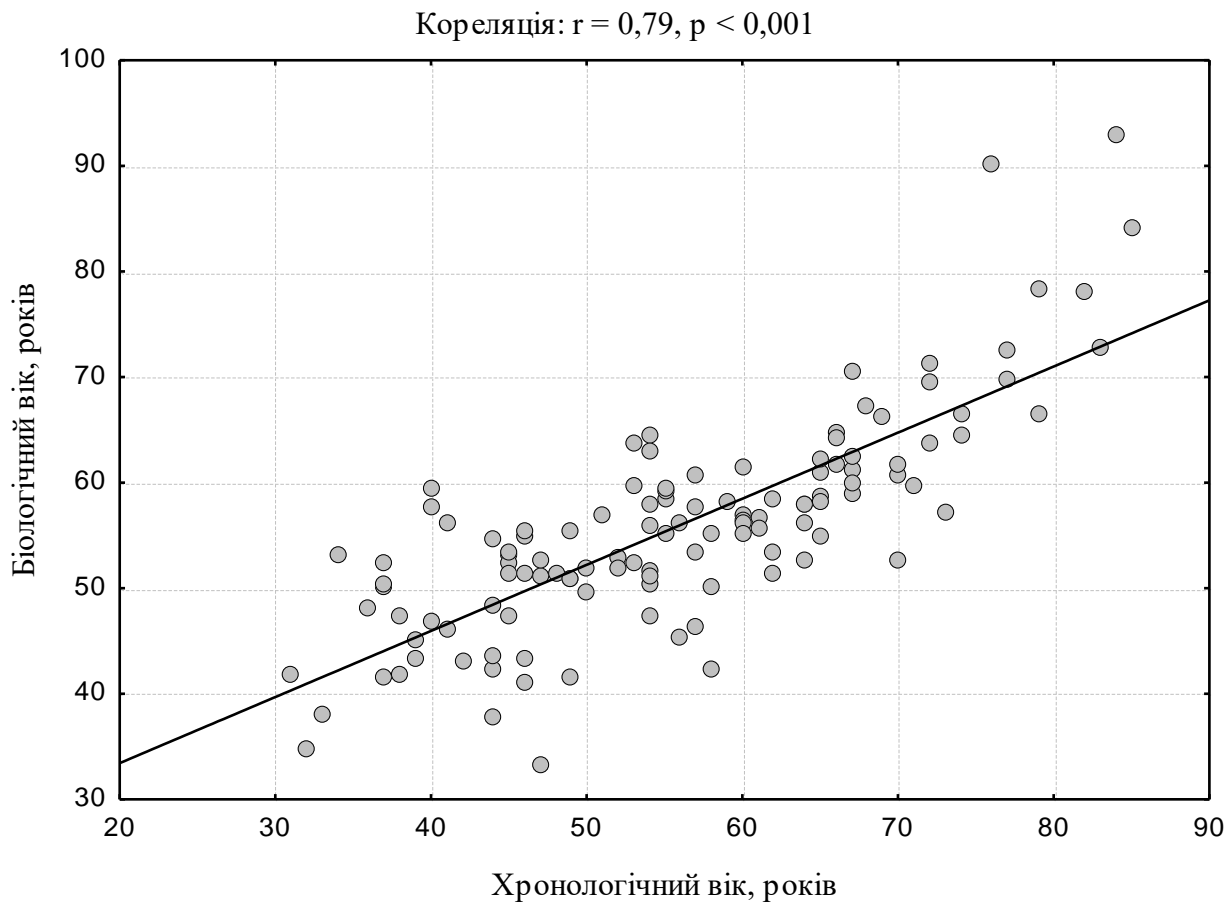


Рисунок 24. Кореляція між розрахованим (біологічним) та хронологічним віком обстежених

Коефіцієнт детермінації моделі $R^2 = 0,615$ свідчить про те, що 61,5 % дисперсії показника Y (Вік) можна пояснити за допомогою предикторів, що увійшли в модель. Скоригований R^2 склав для розробленої моделі 0,59; а показник $F(8,11) = 22,2$ ($p < 0,001$), що свідчить про високу її значимість. Абсолютна похибка оцінки БВ складає $6,41 \pm 4,93$ року.

Розроблена нами модель дозволяє з достатньою точністю оцінити ступінь вікових змін кісткової системи шляхом визначення БВ обстеженого, використовуючи вісім найбільш інформативних показників, які були відібрані методом виключення в процедурі множинної регресії.

Біологічний вік кістково-м'язової системи. Старіння кістково-м'язової системи (КМС) характеризується розвитком дегенеративно-дистрофічних та метаболічних змін у кістково-м'язовій системі, які призводять до зниження

працездатності та обмеження щоденних можливостей людини похилого віку та розвитку вікозалежної патології [85, 147, 161].

Для оцінки стану м'язової системи використано проби “сісти-встати” 5 разів зі стільця та швидкого проходження дистанції в 15 метрів. Час виконання цих простих тестів високо корелює із віком людей.

Для розрахунку рівняння БВ кістково-м'язової системи було проведено покроковий регресійний аналіз. При побудові моделі виявлено залежність змінної ХВ від вибраних показників. Коефіцієнт множинної кореляції після корекції за віком становив $R = 0,88$ ($p < 0,00001$). Середнє абсолютне значення похибки розрахунку БВ кістково-м'язової системи становить 5,21 року.

$$Y = 36,78 - 34,45 \cdot X1 + 21,56 \cdot X2 + 0,97 \cdot X3 - 31,25 \cdot X4 + 0,38 \cdot X5 + 0,49 \cdot XВ$$

де:

Y – біологічний вік кісткової системи, років;

X1 – мінеральна щільність шийки стегнової кістки зліва, г/см²;

X2 – співвідношення між андроїдним та геноїдним жиром (Android/Gynoid Ratio);

X3 – проба “сісти-встати” 5 разів, с;

X4 – мінеральна щільність променевої кістки, г/см²;

X5 – 15-ти метровий тест (час, за який людина проходить 15 метрів), с.

Отримана нами математична модель біологічного віку кісткової системи має високу точність, проте для отримання більш достовірних результатів необхідне обстеження на більшій вибірці пацієнтів, особливо молодого віку. Крім цього, при проведенні таких досліджень важливо також враховувати інші фактори ризику остеопорозу та його ускладнень, не включені в опитувальник FRAX. Важливим є проведення проспективних досліджень протягом десятиліть на великих когортах осіб з метою оцінки інформативності даної моделі.

У дослідженні продемонстровано залежність показників міцності

кісткової тканини й ризику остеопоротичних переломів залежно від віку та необхідність раннього їх визначення у молодих осіб для попередження розвитку остеопорозу та його ускладнень. 61,5 % дисперсії показника «Вік» можна пояснити за допомогою предикторів, що увійшли в модель (МЩКТ хребта та стегнової кістки, TBS та FRAX) за умови високої значимості моделі ($p < 0,001$).

Таким чином, розроблений нами спосіб оцінки БВ кісткової системи має високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку остеопорозу та його ускладнень. Впровадження запропонованого методу дозволить не лише виявляти осіб з ризиком розвитку остеопорозу у групах його розвитку, а й підвищити ефективність прогнозування ризику переломів.

МЕТАБОЛІЧНИЙ ВІК

При старінні розвиваються закономірні зміни метаболізму організму, насамперед вуглеводного та жирового обміну. Проявом цих змін є зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня глюкози та інсуліну в крові натще і після цукрового навантаження глюкозою, зміна ліпідного спектру крові (підвищення тригліцеридів та холестерину, переважно ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності). Такі зміни призводять до збільшення маси тіла за рахунок жирової тканини, ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу та артеріальної гіпертензії.

Для отримання біомаркерів старіння досліджували стан вуглеводного і ліпідного обміну, функції нирок та печінки. Глюкозу в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS – 330, використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica».

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний пероральний глюкозотолерантний тест за методикою ВООЗ (WHO Consultation, 1999) та Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (American Diabetes Association/ADA, 1997) [202]. Перший забір венозної крові для визначення концентрації глюкози проводили вранці натще після 10-14 годин нічного голодування. Потім обстежуваний випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води, протягом 2-5 хвилин. Після вживання глюкози проводили забір крові через 120 хв, оскільки саме цей період визначено рекомендаціями ВООЗ як найбільш показовий для діагностики стану толерантності до глюкози. Під час проби заборонялося паління та виконання фізичних навантажень.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був

менше 6,1 ммоль/л, а через 2 години після навантаження глюкозою – менше 7,8 ммоль/л.

Якщо рівень глюкози в плазмі натще становить від 6,1 до 6,9 ммоль/л, то діагностується порушена глікемія натще (ПГН). Якщо рівень глюкози в плазмі через 2 години ГТТ перебуває у межах від 7,8 до 11,0 ммоль/л, то це свідчить про порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Хоча референтні концентрації інсуліну, виміряні натще у здорових людей, складають від 2,0 до 25 мкОД/мл, деякими авторами показано, що концентрація інсуліну натще понад 12,2 мкОД/мл свідчить про наявність гіперінсулінемії і є індикатором метаболічних змін в організмі людини [100].

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), низької густини (ЛПНГ) та дуже низької густини (ЛПДНГ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «BM Autolab PM 4000/3» фірми «Boehringer Mannheim». Рівні ЗХ та ТГ досліджували ферментативно-колориметричним методом, використовуючи реагенти «BIO SYSTEMS», холестерин ЛПВГ – методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою, використовуючи реагенти «BIO SYSTEMS». Розрахунок показників холестерину ЛПНГ та холестерину ЛПДНГ проводили за загальноприйнятими математичними формулами.

Метаболічні біомаркери старіння

На сьогодні доведено існування прямого зв'язку між віком та надлишковою масою тіла. Надлишкова маса тіла асоціюється з високим ризиком розвитку атеросклерозу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушень толерантності до глюкози і гіперкоагуляції [174]. Також відомо, що збільшення з віком накопичення жирової тканини сприяє розвитку

порушень метаболізму [153]. У жінок після 50 років, внаслідок порушення взаємодії гіпофізу, наднирників та щитоподібної залози відбуваються значні зміни обміну речовин, знижується інтенсивність окислювальних процесів і уповільнюється основний обмін. Наслідком цього є посилене відкладання жиру головним чином на стегнах і животі [92]. У чоловіків порушення гормонального балансу може проявлятися навіть у більш ранньому віці, ніж у жінок [372].

Вікові зміни показників метаболізму проаналізовано у 735 практично здорових людей різного віку, які проходили обстеження в Інституті геронтології з 1998 по 2018 рік. Антропометричні вимірювання включали визначення маси тіла (в кг), зросту (в см), індексу маси тіла (ІМТ, в кг/м²), обводу талії (ОТ, в см), обводу стегон (ОС, в см), співвідношення ОТ/ОС.

Отримані результати обстежень підтверджують дані літератури і вказують на те, що з віку 30-39 років достовірно зростає маса тіла. Одночасно зменшується зріст, показник якого в віці 60-69 років достовірно нижчий, ніж у молодих ($1,66 \pm 0,01$ м і $1,71 \pm 0,02$ м відповідно, $p < 0,05$). Також зростає і індекс маси тіла, який уже у віці 30-39 років вказує на надлишкову масу тіла, а з 40-49 років – на ожиріння I ступеню.

До ознак вісцерального (абдомінального) ожиріння віднесено підвищені показники обводу талії та співвідношення ОТ/ОС. Зміни цих показників у різних вікових групах відображено в табл. 29.

У більшості популяційних досліджень частота виявлення порушеної толерантності до глюкози зростає з віком, тоді як ізольоване підвищення рівня глюкози натще більш характерно для людей середнього віку [248]. Крім того, порушення толерантності до глюкози частіше спостерігається у жінок, а підвищений рівень глюкози натще у чоловіків [381]. Так, у датському дослідженні було встановлено, що в 25 % чоловіків і 17 % жінок у віці старше 60 років мала місце порушена толерантність до глюкози, а через 10 років ці показники зростали до 70 % і 40 %, відповідно [190].

У інших дослідженнях (DDP і STOP-NIDDM) показано, що в осіб віком старше 45 років порушення толерантності до глюкози зустрічається значно частіше, і саме вона зумовлює більш високий ризик розвитку кардіо-васкулярних захворювань.

Таблиця 29. Антропометричні показники у людей різного віку ($M \pm m$)

Показники / Вікові групи, років	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Маса тіла, кг	63,6 ±2,7	77,6 ±4,3*	89,0 ±3,3*	84,3 ±1,7*	83,0 ±1,3*	80,7 ±1,0*
Зріст, м	1,71± 0,02	1,70 ±0,02	1,70 ±0,02	1,67 ±0,01	1,66 ±0,01*	1,62 ±0,01*
ІМТ, кг • м ⁻²	21,6 ±0,6	26,5 ±1,2*	30,7 ±1,0*	30,5 ±0,8*	30,1 ±0,4*	30,6 ±0,4*
ОТ, см	72,5 ±1,9	83,6 ±3,2*	96,6 ±2,5*	95,9 ±2,0*	96,2 ±1,2*	95,2 ±1,1*
ОС, см	91,9 ±1,6	99,4 ±2,8*	107,8 ±3,1*	108,2 ±1,6*	106,3 ±1,3*	107,1 ±0,9*
ОТ/ОС	0,77 ±0,02	0,84 ±0,03	1,15 ±0,3	0,92 ±0,02*	0,9 ±0,01*	0,89 ±0,01*

* – вірогідність різниці у порівнянні з групою 20-29 років: $p < 0,05$

Проведений нами аналіз показників вуглеводного обміну показав, що з віком спостерігається зростання рівня глюкози натще, яка вже з 40-49 років достовірно вища, ніж у молодих (табл. 30). З віком зростає і рівень інсуліну плазми крові, рівень якого у обстежених з 40-49 років вказує на гіперінсулінемію. Починаючи з 40-49 років у обстежених є ознаки інсулінорезистентності, оскільки індекс НОМА у них $\geq 2,7$. Частота виявлення порушеної толерантності до глюкози також зростає з віком. Якщо в групі молодих (20-29 років) таких осіб не було, то в похилому віці у третини пацієнтів рівень глюкози через 2 години СГТТ був вищий за 7,8 ммоль • л⁻¹.

Таблиця 30. Показники вуглеводного обміну у людей різного віку ($M \pm m$)

Показники / Вікові групи, років	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Глюкоза натще, ммоль/л	5,54 $\pm 0,1$	5,52 $\pm 0,13$	5,89 $\pm 0,12^*$	5,88 $\pm 0,11^*$	5,91 $\pm 0,7^*$	6,11 $\pm 0,07^*$
Глюкоза через 2 години СГТТ, ммоль \cdot л ⁻¹	5,62 $\pm 0,2$	5,9 8 $\pm 0,4$	6,11 $\pm 0,2$	6,6 $\pm 0,23^*$	7,04 $\pm 0,17^*$	7,84 $\pm 0,26^*$
Інсулін натще, мкМЕ \cdot мл ⁻¹	6,41 $\pm 0,6$	9,8 $\pm 1,8$	12,65 $\pm 1,8^*$	12,64 $\pm 0,99^*$	12,25 $\pm 0,2^*$	12,67 $\pm 0,5^*$
Індекс НОМА	1,56 $\pm 0,16$	2,37 $\pm 0,43$	3,42 $\pm 0,52^*$	3,36 $\pm 0,29^*$	3,3 $\pm 0,19^*$	3,5 $\pm 0,16^*$

* – вірогідність різниці у порівнянні з групою 20-29 років, $p < 0,05$.

Відомо, що гіперінсулінемія, яка, за нашими даними, вже з'являється у осіб з 40-49 років, сприяє посиленню ліполізу в жирових депо та підвищенню концентрації вільних жирних кислот у крові, зниженню активності ліпопротеїнази. У результаті підсилюється синтез ТГ у печінці, підвищується вміст у крові ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) [381].

Вік і стать людини суттєво впливають на величину концентрації холестерину в крові [374]. Статеві відмінності в обміні ліпідів виявляються ще з народження і обумовлені особливостями гормонального фону. Встановлено, що жіночі статеві гормони знижують, а чоловічі підвищують рівень холестерину. У чоловіків рівень холестерину наростає в молодому і середньому віці, а потім дещо знижується в старості. У жінок концентрація холестерину поступово зростає в залежності від віку та менопаузи, і в подальшому може перевищувати його рівень у чоловіків [92].

Концентрація ЛПДНГ і ЛПВГ протягом життя мало змінюються, тоді як концентрація ЛПНГ суттєво зростає після 30 років (табл. 31).

Таблиця 31. Показники ліпідного обміну у людей різного віку (М ± m)

Показники / Вікові групи, років	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Загальний ХС, ммоль/л	4,71 ±0,16	5,05 ±0,22	5,42 ±0,16*	5,99 ±0,12*	5,83 ±0,1*	5,49 ±0,12*
ТГ, ммоль/л	0,72 ±0,07	1,1 ±0,13*	1,56 ±0,15*	1,75 ±0,11*	1,74 ±0,08*	1,64 ±0,07*
ХС-ЛПВГ, ммоль/л	1,43 ±0,03	1,35 ±0,06	1,3 ±0,04*	1,37 ±0,05	1,37 ±0,02	1,28 ±0,03*
ХС-ЛПНГ, ммоль/л	2,93 ±0,16	3,19 ±0,21	3,48 ±0,15*	3,9 ±0,11*	3,7 ±0,09*	3,43 ±0,11*
ХС-ЛПДНГ, ммоль/л	0,33 ±0,03	0,56 ±0,08*	0,65 ±0,06*	0,78 ±0,05*	0,8 ±0,04*	0,75 ±0,03*
Індекс атерогенності	2,4 ±0,23	2,88 ±0,22	3,29 ±0,2*	3,74 ±0,15*	3,38 ±0,1*	3,31 ±0,12*

* – вірогідність різниці у порівнянні з групою 20-29 років: $p < 0,05$.

Тому після 35 років констатують різкий ріст захворюваності серцево-судинної системи у чоловіків, у жінок це зростання уповільнюється внаслідок захисної дії ендогенних естрогенів. Але зі зниженням функції яєчників швидкість виникнення цих захворювань зростає, і до 60-70 років ішемічна хвороба серця виявляється однаково часто у чоловіків і жінок.

Зміни показників ліпідного обміну виявились вік-залежними і в певній мірі корелювали зі змінами вуглеводного обміну. Найвиразнішим в якісному та кількісному відношенні змінами показників ліпідного обміну було зростання рівня загального холестерину, статистично значиме (однак в межах норми) підвищення рівня тригліцеридів, підвищення ХС ЛПНГ і зниження ХС ЛПВГ.

Як видно з даних табл. 31, підвищений рівень загального ХС (≥ 5 ммоль/л) та збільшення рівня ХС ЛПНГ (≥ 3 ммоль/л) виявлялися у обстежених вже з 30-39 років.

Регресійні та нейромережні моделі

Для використання методу оцінки БВ у клінічній практиці він повинен включати прості тести, доступні у звичайних медичних закладах. І тому для цього добре підходять дані лабораторних досліджень пацієнтів.

Використання покрокової множинної регресії дозволило відібрати найінформативніші показники і отримати рівняння, що пов'язує вік обстежених людей з рядом показників (табл. 32).

Таблиця 32. Результати розрахунку рівняння MLR в програмі Statistica 7.0 (N = 735)

R = 0,848; R ² = 0,720; скоригований R-квадрат = 0,717; F (6,742) = 317,6; p < 0,0001; стандартна похибка оцінки віку: 9,07 року						
Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (200)	p
Intercept			-32,84	2,380	-13,81	0,0001
Обвід талії/зріст, см/м ²	0,382	0,027	1,137	0,081	14,08	0,0001
Інсулін, мкОД/мл	0,081	0,023	0,293	0,082	3,56	0,0004
Глюкоза 2 год. (СГТТ), ммоль/л	0,076	0,022	0,877	0,256	3,42	0,0007
Тригліцериди, ммоль/л	0,137	0,026	3,632	0,683	5,32	0,0001
Сечовина, ммоль/л	0,103	0,021	1,509	0,302	4,99	0,0001
Лужна фосфатаза, од./л	0,336	0,025	0,322	0,024	13,25	0,0001

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, *R*² – коефіцієнт детермінації моделі, *Adjusted R*² – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), *F* – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при *p* < 0,05).

Для написання формули MLR використовуємо колонку b табл. 32, в якій наведено коефіцієнти регресії для кожного показника:

$$Y = 1,137 \cdot X_1 + 0,293 \cdot X_2 + 0,877 \cdot X_3 + 3,632 \cdot X_4 + 1,509 \cdot X_5 + \\ + 0,322 \cdot X_6 - 32,84$$

де:

Y – біологічний вік, років;

X₁ – відношення окружності талії до зросту в квадраті (OT/зріст²);

X₂ – інсулін натще, мкОД/мл;

X₃ – глюкоза 2 год. (СГТТ), ммоль/л;

X₄ – тригліцериди, ммоль/л;

X₅ – сечовина, ммоль/л;

X₆ – лужна фосфатаза, од./л.

Коефіцієнт кореляції предикторів із залежним показником “Вік” R = 0,848 свідчить про високий кореляційний зв’язок між ними. Коефіцієнт детермінації моделі R² = 0,72 показує, що 72 % дисперсії віку можна пояснити за допомогою предикторів, які увійшли в модель. Критерій Фішера F = 317,6 (p < 0,0001) свідчить про високу значущість моделі, за допомогою якої можна розраховувати БВ з достатньою точністю. Для оцінки вірогідності входження предиктора в модель розраховують p-value (остання колонка табл. 32). Знак перед предиктором характеризує спрямованість його кореляційного зв’язку із залежним показником, тобто з БВ.

На рис. 25 наведено графік співвідношення БВ та ХВ. Видно, що розкид точок навколо лінії регресії невеликий і коефіцієнт множинної кореляції високий (r = 0,848; p < 0,00001). Середня абсолютна похибка розрахунку віку становила 6,92 року.

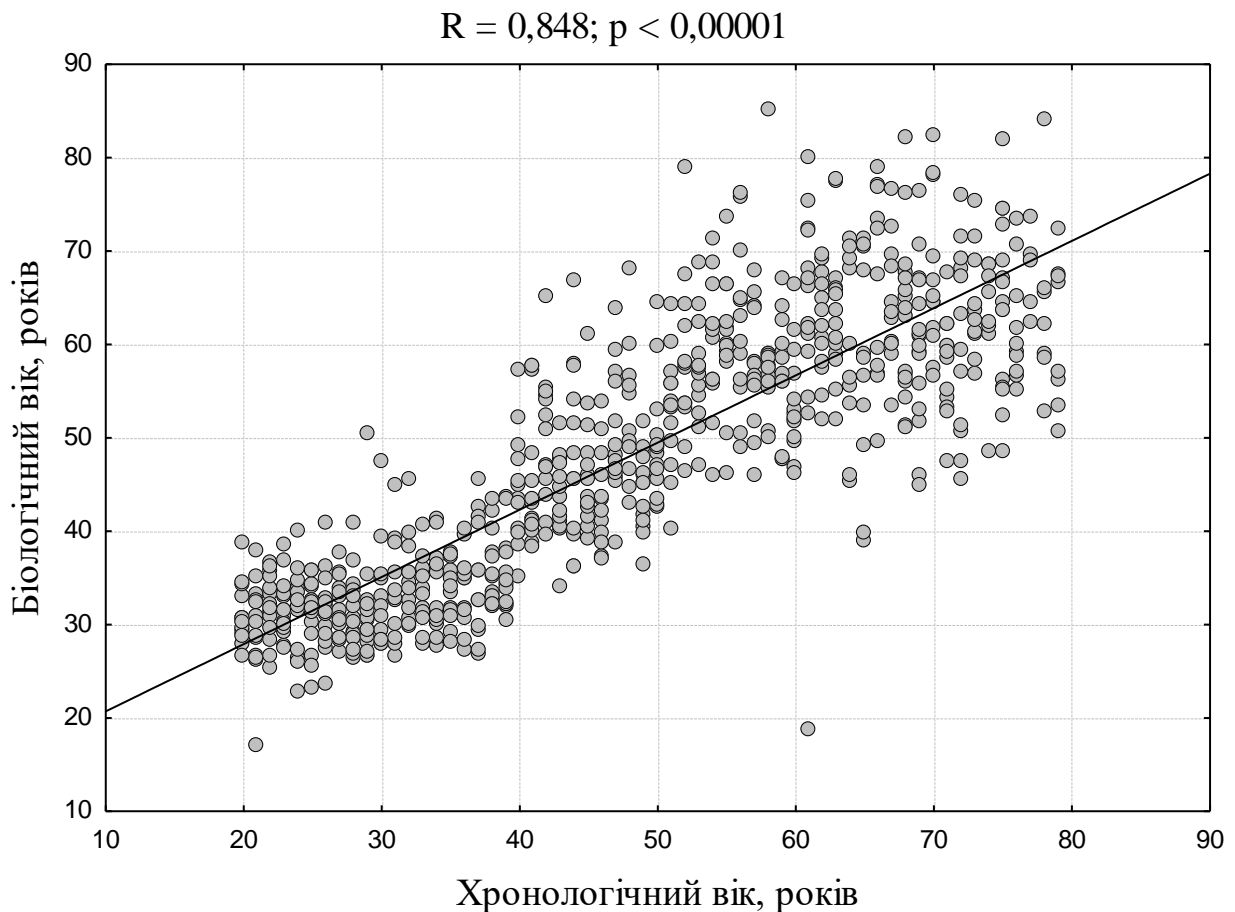


Рисунок 25. Співвідношення між біологічним і хронологічним віком людей (MLR-модель)

Нейромережна модель метаболічного віку з глибоким навчанням (DNN). За допомогою нейронної мережі, що моделюється у програмі Statistica 7.0, було вирішено завдання розпізнавання віку обстежених людей за біохімічними показниками крові. Для навчання нейронної мережі на її вхід подавали результати обстеження людей, а виходом був їх ХВ. У процесі навчання мережа шукає залежності між вхідними та вихідними даними, змінюючи вагові коефіцієнти зв'язків між нейронами. Найкращі результати показала нейронна мережа MLP з 10 вхідними змінними та 2 внутрішніми шарами з 15 та 12 нейронів (рис. 26).

Profile : MLP 10:10-15-12-1:1

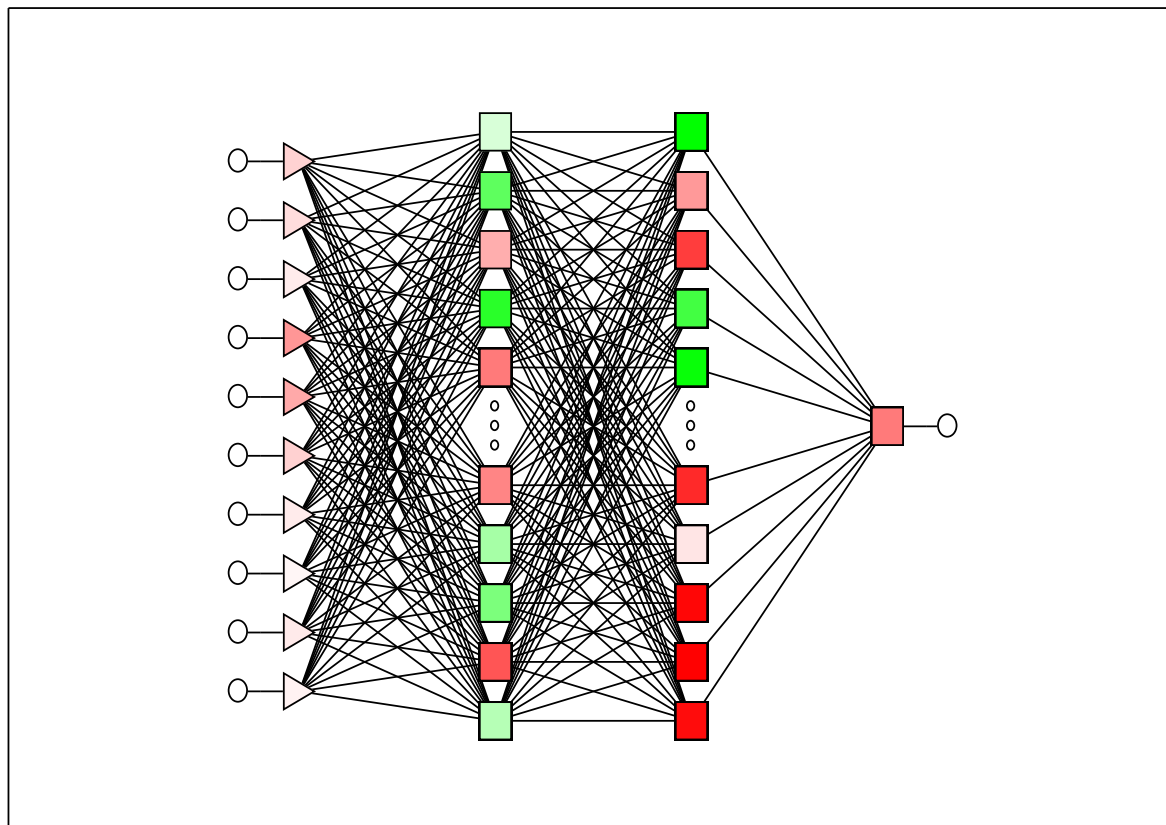


Рисунок 26. Структура нейронної мережі для обчислення біологічного віку

Інформативність відібраних показників, використаних для розпізнавання віку людини, представлена в табл. 33. Найвищий ранг мають такі показники: лужна фосфатаза, ОТ та тригліцериди.

На рис. 27 наведено графік співвідношення БВ та ХВ (DNN-модель). Видно, що розкид точок навколо лінії регресії дуже невеликий і коефіцієнт множинної кореляції високий ($r = 0,940$; $p < 0,0001$). Середня абсолютна похибка розрахунку віку становила 4,57 року.

Таблиця 33. Інформативність показників розпізнавання віку

	Інформативність	Ранг
ОТ/Зріст ²	1,43	2
ІМТ	1,21	6
Інсулін натще	1,12	9
Глюкоза натще	1,17	7
Глюкоза через 2 години СГТТ	1,13	8
Холестерин	1,10	10
Тригліцериди	1,25	3
Сечовина	1,22	5
Лужна фосфатаза	1,45	1

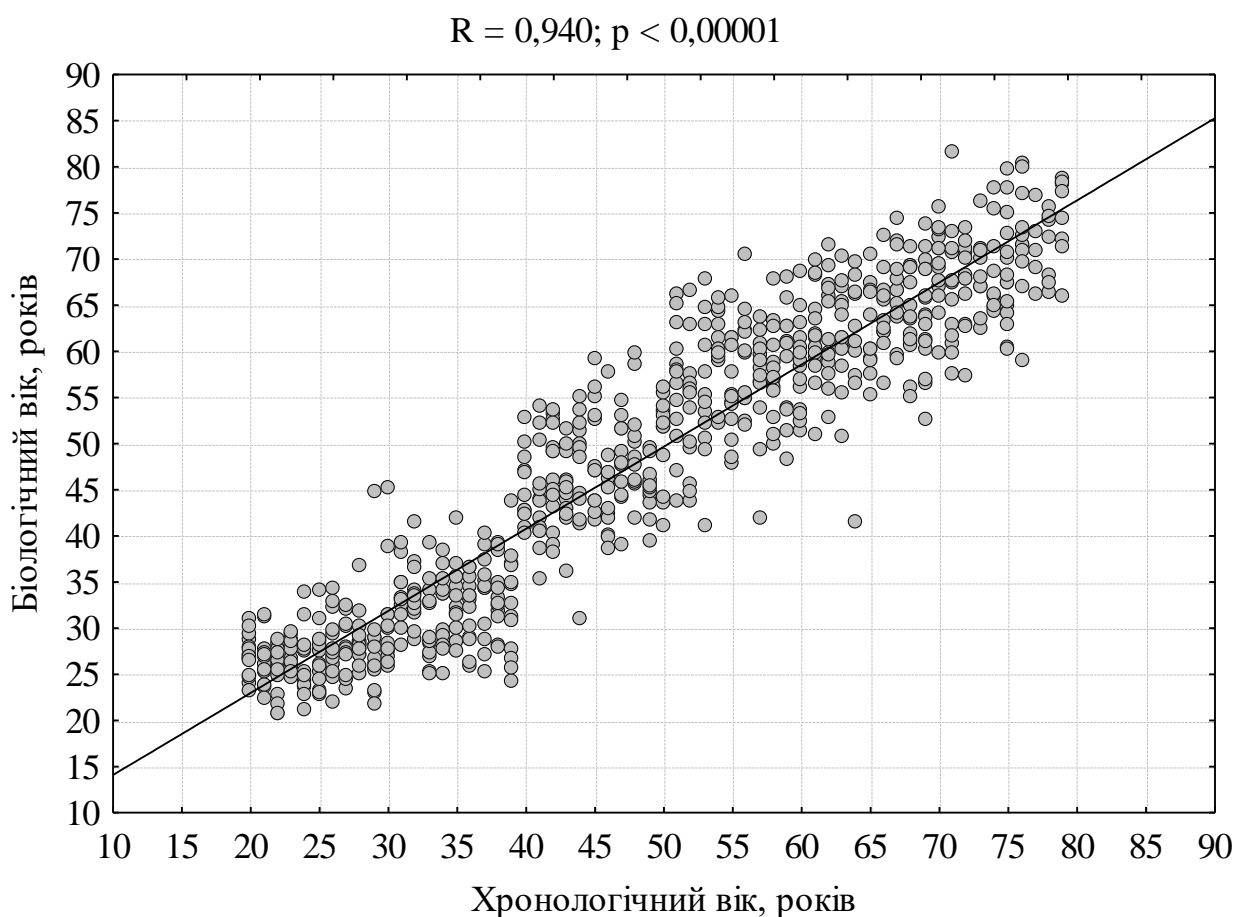


Рисунок 27. Кореляція між біологічним і хронологічним віком людей (DNN-модель)

Порівняння точності оцінки БВ за допомогою регресійної (похибка 6,92 року) та нейромережної (похибка 4,57 року) моделей виявило істотну перевагу нейромережі з глибоким навчанням. Однак для використання навченої нейромережі для розрахунку БВ конкретної людини потрібна спеціальна програма, тоді як застосування регресійної формули загальнодоступне.

Розрахунок темпу метаболічного старіння, як різниці між МВ і ХВ, показав, що темп метаболічного старіння у людей з метаболічним синдромом (МС) достовірно вищий, ніж у здорових людей, як у віці до 60 років, так і у віці після 60 років (рис. 28).

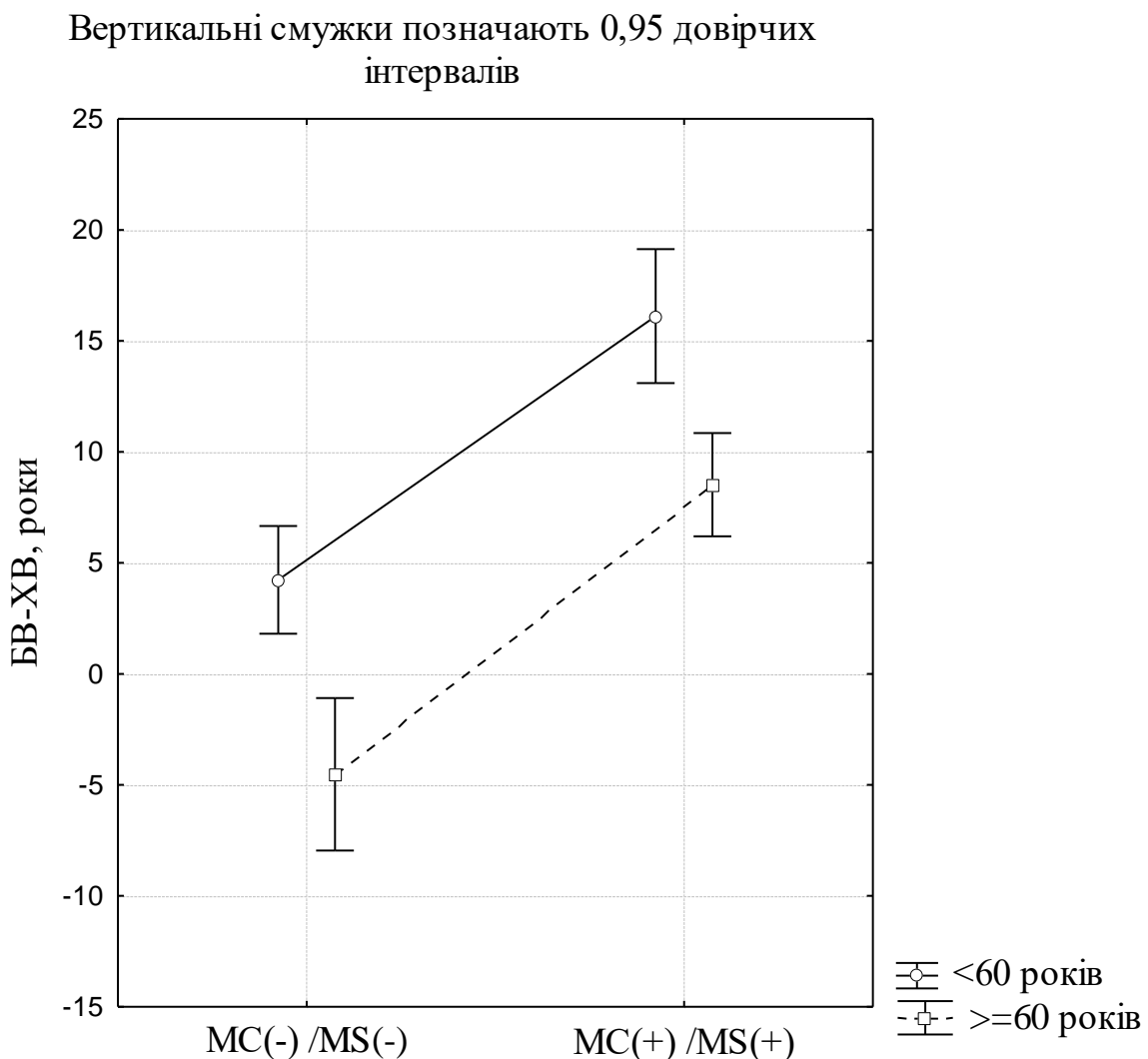


Рисунок 28. Темп старіння (БВ-ХВ) у людей молодше і старше 60 років із метаболічним синдромом (МС+) та за його відсутності (МС-)

У 52,4 % людей з метаболічним синдромом метаболічний вік перевищує хронологічний більш ніж на 10 років, тобто вони мають пришвидшене старіння. У той же час, в групі здорових людей частка осіб з пришвидшеним старінням становить лише 10,1 % ($p < 0,05$ між групами).

Вплив кверцетину на метаболічний вік у людей із метаболічним синдромом

Зміни різних органів і систем, що виникають при старінні, сприяють розвитку асоційованих із віком захворювань. Серед них поширений метаболічний синдром (МС). Метаболічний синдром є кластером багатьох ендогенних чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, злоякісних новоутворень, когнітивних порушень [44, 197, 373]. В основі розвитку МС лежить інсулінорезистентність, яка одночасно є одним із головних ендогенних чинників пришвидшеного старіння людини [56].

До основних проявів МС належать порушення вуглеводного обміну (предіабет, цукровий діабет 2 типу), ліпідного обміну (підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини), підвищення артеріального тиску, гемореологічні порушення [292].

Частота перерахованих проявів МС з віком збільшується. Характерним для старіння та МС є розвиток ендотеліальної дисфункції, проявами якої є зменшення ендотелій-залежної вазодилатації, підвищення чутливості судинної стінки до дії судинозвужуючих факторів, погіршення вазомоторної, антиагрегантної, антиадгезивної та антитромботичної функцій ендотелію [41, 355].

Для корекції вікових змін організму використовуються геропротекторні засоби. До них відносять біофлавоноїд кверцетин, який має антиоксидантну, протизапальну, ангіопротекторну та судинорозширюючу дію [112, 186, 377].

Останніми роками кверцетин позиціонується як «сенолітик», що вибірково знищує старіючі клітини [208, 274, 348]. Результати попередніх досліджень доводять застосування кверцетину для корекції метаболічних порушень [15]. У той же час відсутні літературні дані щодо впливу кверцетину на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику та біомаркери старіння у хворих похилого віку з метаболічним синдромом, що стало підставою для проведення нашого дослідження.

Обстежено 110 хворих з МС віком 60-74 років відповідно до законів України та принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Метаболічний синдром діагностували за наявності трьох або більше критеріїв згідно з АТР III (2001). Обстежених розподілили на дві групи. Хворі основної групи (55 осіб) упродовж 3 місяців приймали кверцетин у добовій дозі 240 мг (препарат "Квертин" виробництва ПАТ "Борщагівський ХФЗ"). Пацієнти контрольної групи (55 осіб) упродовж 3 місяців приймали плацебо. В якості базисної терапії обстежені обох груп приймали інгібітори АПФ, статини, ацетилсаліцилову кислоту (75-100 мг на добу) у постійній дозі не менше одного місяця до включення в дослідження та під час участі у дослідженні.

Встановлено сприятливий коригуючий вплив кверцетину на такі ендогенні фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, як переддіабетичне порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія, дисфункція ендотелію, артеріальна гіпертензія. Це може означати терапевтичну ефективність кверцетину у хворих похилого віку із проявами метаболічного синдрому.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури, особливо ті з них, де вказано, що застосування кверцетину позитивно впливає на вуглеводний [15, 365] і ліпідний обмін [338], призводить до зниження підвищеного рівня артеріального тиску [244]. Так, Бірюков О.Ю. (2011) показав, що застосування кверцетину у самців щурів з МС зменшує прояви порушеної толерантності до вуглеводів та підвищує коефіцієнт чутливості до інсуліну [15]. Поліпшення чутливості до інсуліну у щурів із резистентністю до інсуліну при застосуванні кверцетину було показано в експериментальній роботі Srinivasan P. та ін. [365]. Jeong S. та співавт. отримали зниження

загального холестерину та тригліцеридів під впливом кверцетину у щурів з алоксановим діабетом [338]. Встановлений нами сприятливий вплив кверцетину на стан вуглеводного обміну у хворих похилого віку з МС можна пояснити його захисною дією на β -клітини острівців підшлункової залози та збільшенням секреції інсуліну [289], а також покращенням чутливості до інсуліну [338]. Вазопротекторні ефекти кверцетину здійснюються за рахунок зниження активності запального процесу в ендотелії судин, посилення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що призводить до підвищення рівня оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. А це, у свою чергу, сприяє покращенню функції ендотелію [244].

Для оцінки впливу кверцетину на темп метаболічного старіння використано розроблену нами математичну модель метаболічного віку [67].

Як показали проведені дослідження, показник метаболічного віку, розрахований за допомогою рівняння множинної регресії, під впливом застосування кверцетину зменшився на $2,26 \pm 0,61$ року (табл. 34).

Таблиця 34. Зміни метаболічного віку під впливом курсового застосування кверцетину

Статистичні показники	Кверцетин	Плацебо
Середня величина зсуву (M)	-2,26	-0,70
Похибка середнього (m)	0,61	0,64
Критерій Стьюдента (t)	3,70*	1,09

*Достовірність зміни під впливом кверцетину: * – $p < 0,01$*

Зниження метаболічного віку під впливом кверцетину свідчить про наявність його геропротекторної дії у хворих з метаболічним синдромом.

ОЦІНКА ТЕМПУ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ ЗА КЛІНІЧНИМИ ГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ТЕСТАМИ

Останнім часом з'явилося багато робіт, де для оцінки БВ людини використовують дані клінічного дослідження крові [13, 280, 281, 337, 357].

Такий підхід має переваги завдяки доступності та стандартизації тестів. Зібрано великий масив даних клінічних показників крові у людей різного віку (BigData). Проте вікові зміни багатьох клінічних показників крові незначні. Це ускладнює їх використання як біомаркерів старіння. Використання рівняння множинної регресії для побудови БВ формули не дозволяє отримати достатню точність оцінки. Нещодавно з'явився новий метод оцінки БВ, що ґрунтується на використанні глибокої нейронної мережі (Deep Neural Networks) [145, 154, 160]. Цей метод показав високу точність розпізнавання віку. Це досягається завдяки використанню великої кількості показників та алгоритму глибокого навчання (Deep learning). Такий підхід нами успішно застосований для визначення віку людини за біохімічними показниками крові [250].

У своєму дослідженні ми використали дані клінічного архіву ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Відібрано людей віком від 20 до 90 років (440 чоловіків та 504 жінки), у яких усі гематологічні показники були в межах норми. Середній вік чоловіків становив $64,8 \pm 13,2$ року, жінок $61,9 \pm 14,1$ року.

Пацієнти були обстежені за допомогою гематологічного аналізатора «Пікоскаль-5», яким визначався гематокрит, тромбокрит, еритроцитарний та тромбоцитарний індекси:

MCV – середній корпускулярний об'єм;

MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті;

MCHC – середня концентрація корпускулярного гемоглобіну;

RDW – ширина розподілу еритроцитів;

MPV – середній об'єм тромбоцитів;

PDW – відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом;

MCV – середній корпускулярний об'єм.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювалась стандартним методом. Для аналізу отриманих даних використовувались множинна лінійна регресія (MLR) та глибинна нейромережа (Deep Neural Networks).

У табл. 35 наведено середні значення та стандартні похибки (SE) гематологічних показників у чоловіків та жінок. Видно, що достовірні відмінності за ознакою статі мають майже всі показники. Тому необхідний окремий аналіз даних для кожної статі.

Таблиця 35. Середні значення (M) та стандартні похибки (m) гематологічних показників у чоловіків і жінок (відмінності між чоловіками та жінками достовірні при $p < 0,05$).

Показник	Чоловіки		Жінки		p
	M	m	M	m	
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	6,525	0,098	6,271	0,074	0,0355
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	4,630	0,024	4,486	0,017	0,0001
Гемоглобін, г/л	139,1	0,695	131,2	0,511	0,0001
Гематокрит	0,413	0,002	0,390	0,002	0,0001
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	223,3	2,683	238,8	2,382	0,0021
Тромбоцит	0,193	0,002	0,206	0,003	0,0006
MCV, фл	89,46	0,270	87,24	0,312	0,0001
MCH, пг	30,07	0,109	29,29	0,101	0,0001
MCHC, г/л	336,7	0,772	336,9	0,662	0,8479
RDW, фл	13,54	0,045	13,53	0,056	0,9721
MPV, фл	8,640	0,040	8,582	0,034	0,2732
PDW, %	13,62	0,086	13,84	0,077	0,0615
Лімфоцити, %	31,28	0,399	31,63	0,342	0,5044
Моноцити, %	5,826	0,098	5,552	0,094	0,0479
Гранулоцити, %	62,86	0,416	62,68	0,371	0,7559
ШОЕ, мм/год	12,81	0,411	15,19	0,400	0,0001

У табл. 36 наведено величини коефіцієнтів кореляції (Пірсона) гематологічних показників з віком у чоловіків та жінок. Достовірних кореляцій небагато. Спільними для обох статей є кореляції з віком ШОЕ та концентрації у крові тромбоцитів. При цьому ШОЕ зростає із віком, а концентрація тромбоцитів знижується. ШОЕ має найвищу позитивну кореляцію з віком (0,27 у чоловіків та 0,29 у жінок).

Таблиця 36. Коефіцієнти кореляції Пірсона між хронологічним віком та гематологічними показниками (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

Показник	Чоловіки	Жінки
Лейкоцити	-0,01	-0,08
Еритроцити	-0,08	-0,04
Гемоглобін	-0,12	-0,05
Гематокрит	-0,11	-0,02
Тромбоцити	-0,11	-0,13
Тромбокрит	-0,09	-0,05
MCV	-0,07	0,05
MCH	-0,09	-0,04
MCHC	-0,02	-0,11
RDW	0,17	0,07
MPV	0,00	-0,04
PDW	0,00	0,03
Лімфоцити	0,04	-0,07
Моноцити	0,04	0,10
Гранулоцити	-0,06	0,03
ШОЕ	0,27	0,29

У чоловіків концентрація еритроцитів та гемоглобіну негативно корелює з віком, що свідчить про уповільнення еритропоезу. У жінок такої кореляції немає. Пов'язано це з тим, що у репродуктивному періоді у жінок відбуваються регулярні менструальні крововтрати, тому середній рівень еритроцитів та

гемоглобіну нижчий, ніж у чоловіків (табл. 35). У чоловіків з віком достовірно зростає RDW, у жінок знижується MCHC. Вікове збільшення RDW пов'язане зі зростанням частки старих еритроцитів, що мають більший об'єм.

Регресійні моделі

Для побудови моделі гематологічного віку використано метод MLR із послідовним включенням найбільш інформативних показників. Отримані дані для чоловіків і жінок наведені в табл. 37 та в табл. 38.

Таблиця 37. Підсумок регресії для залежної змінної «Вік» (чоловіки)

R = 0,368; R ² = 0,136; Adjusted R ² = 0,118; F(8,440) = 7,781 p < 0,00001; стандартна похибка оцінки віку: 12,397						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t	P
Intercept			70,74	18,674	3,78	0,0002
ШОЕ, мм/год	0,317	0,048	0,514	0,078	6,59	0,0000
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	-0,293	0,117	-0,072	0,029	-2,49	0,0130
RDW, фл	0,119	0,048	1,725	0,698	2,47	0,0138
Лімфоцити, %	0,122	0,049	0,202	0,082	2,46	0,0141
MPV, фл	-0,118	0,061	-1,907	0,995	-1,92	0,0560
MCHC, г/л	-0,065	0,049	-0,056	0,042	-1,34	0,1819
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	0,053	0,050	0,355	0,337	1,05	0,2936
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	0,121	0,119	34,891	34,551	1,01	0,3132

Тут і в табл. 38: R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R² – коефіцієнт детермінації моделі, Adjusted R² – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), F – критерій Фішера, t – критерій Стьюдента, p – оцінка значимості моделі, SE of b – стандартна похибка оцінки, Intercept – вільний член рівняння, b – коефіцієнт регресії, b* – стандартизований коефіцієнт регресії, SE of b* – стандартизована похибка коефіцієнту (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при p < 0,05).

Таблиця 38. Підсумок регресії для залежної змінної «Вік» (жінки)

R = 0,380; R ² = 0,144 Adjusted R ² = 0,127; F(10,504) = 8,512; p < 000001; стандартна похибка оцінки віку: 13,067						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t	P
Intercept			72,578	25,57	2,84	0,0047
ШОЕ, мм/год	0,312	0,045	0,482	0,07	6,87	0,0000
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	-0,219	0,056	-0,056	0,01	-3,91	0,0001
MPV, фл	-0,084	0,046	-1,589	0,88	-1,80	0,0718
RDW, фл	0,110	0,046	1,238	0,52	2,39	0,0169
Гематокрит	0,061	0,047	24,641	19,07	1,29	0,1968
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	-0,072	0,048	-0,593	0,40	-1,49	0,1351
Лімфоцити, %	-0,183	0,122	-0,331	0,22	-1,50	0,1340
Тромбокрит	0,062	0,048	13,988	10,83	1,29	0,1971
Гранулоцити, %	-0,131	0,123	-0,221	0,21	-1,07	0,2874
MCV, фл	0,047	0,046	0,093	0,09	1,03	0,3049

Видно, що коефіцієнти множинної кореляції та детермінації (R і R²) мають низькі значення як у чоловіків (0,37; 0,12), так і у жінок (0,38; 0,14). В результаті стандартна похибка обчислення віку велика (12 років для чоловіків та 13 років для жінок). Точність обчислення віку недостатня для використання MLR моделей на практиці.

Нейромережні моделі

За допомогою нейронної мережі, що моделюється у програмі Statistica, було вирішено завдання розпізнавання віку обстежених людей за гематологічними показниками крові. Для навчання нейронної мережі на її вхід подавали результати обстеження людей, а також їх ХВ, що був визначений як вихідна змінна безперервного типу. В процесі навчання

мережа знаходила залежності між вхідними та вихідними даними, змінюючи вагові коефіцієнти зв'язків між нейронами. Найефективніша структура мережі, отримана нами, була різною для чоловіків та жінок. У чоловіків найкращі результати показала нейронна мережа MLP з 16 вхідними змінними та трьома внутрішніми шарами по 16, 8, 4 нейрона в кожному (рис. 29). У жінок така мережа також має три внутрішніх шари нейронів (по 16, 10, 8 нейронів, відповідно) (рис. 30).

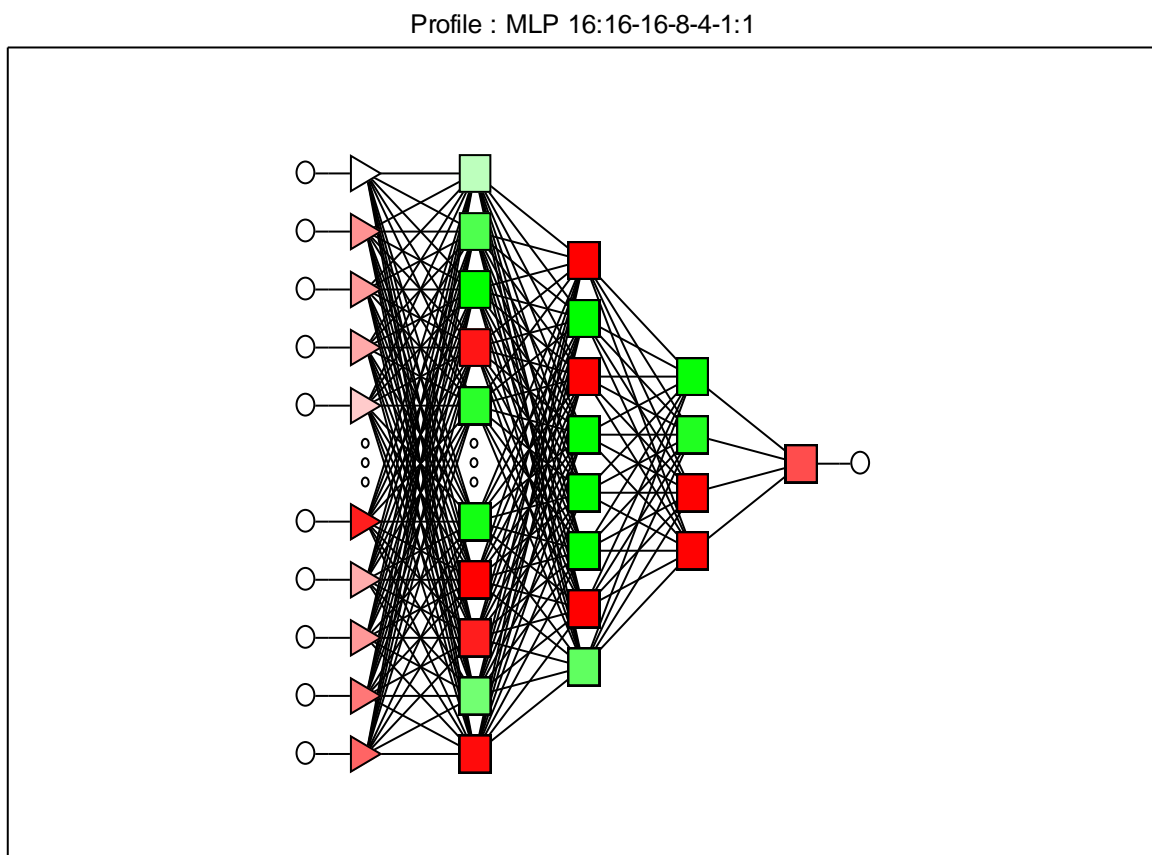


Рисунок 29. Структура нейронної мережі для розрахунку біологічного віку чоловіків

Результати розрахунку віку людей за допомогою нейронної мережі наведено на рис. 31 та рис. 32, де показане співвідношення БВ та ХВ. Величини коефіцієнтів кореляції між БВ та ХВ становили у чоловіків 0,92, а у жінок 0,79. Це дуже добрий результат.

Була розрахована величина різниці між БВ та ХВ для кожної людини. Середня абсолютна похибка визначення БВ становила для чоловіків 3,68 року, а для жінок 6,55 року.

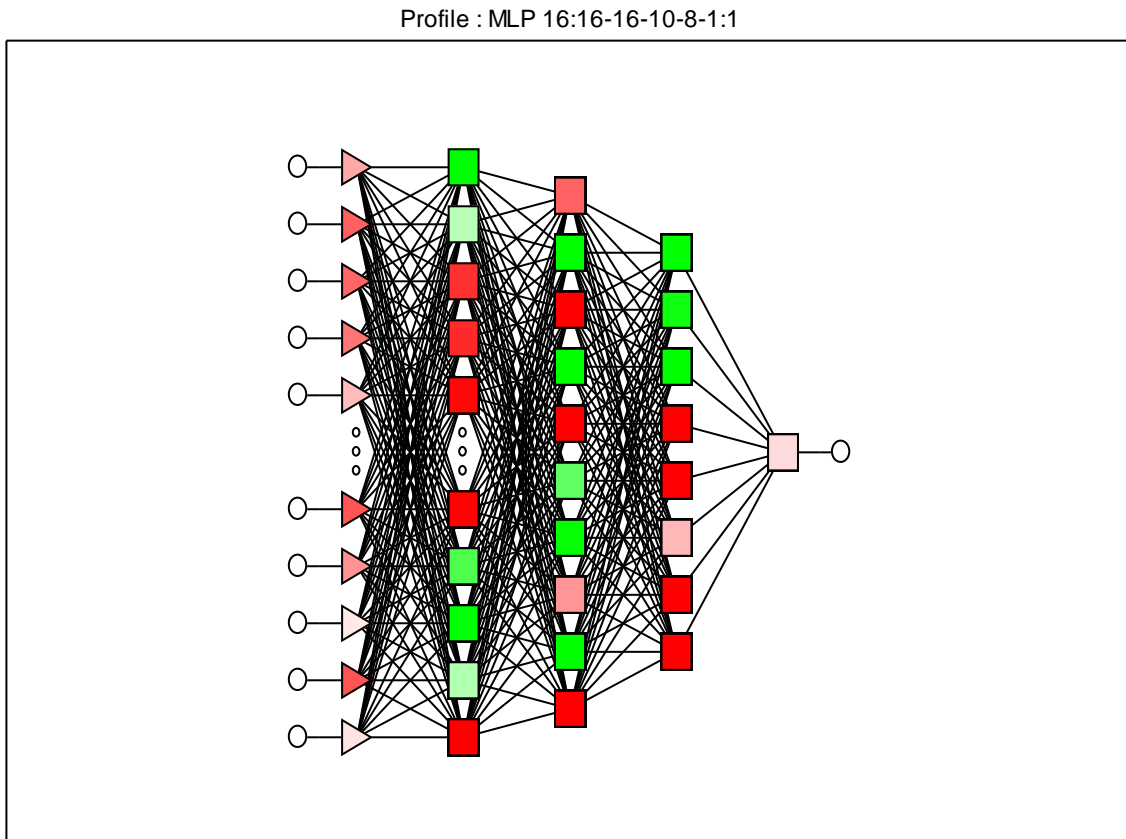


Рисунок 30. Структура нейронної мережі для розрахунку біологічного віку жінок

Порівнюючи два використаних підходи для оцінки БВ за даними визначення гематологічних показників, можемо відзначити, що метод MLR не дозволив задовільно оцінити БВ чоловіків та жінок. Нейронна мережа глибокого навчання забезпечує достатню точність оцінки БВ, але вимагає використання комп'ютеру з встановленою програмою Statistica або розробки спеціального програмного забезпечення.

БВ, який визначається за гематологічними показниками, характеризує вік системи кровотворення і може використовуватися в клінічній практиці для виявлення людей з ризиком розвитку гематологічної патології, а також у дослідженнях на популяційному рівні.

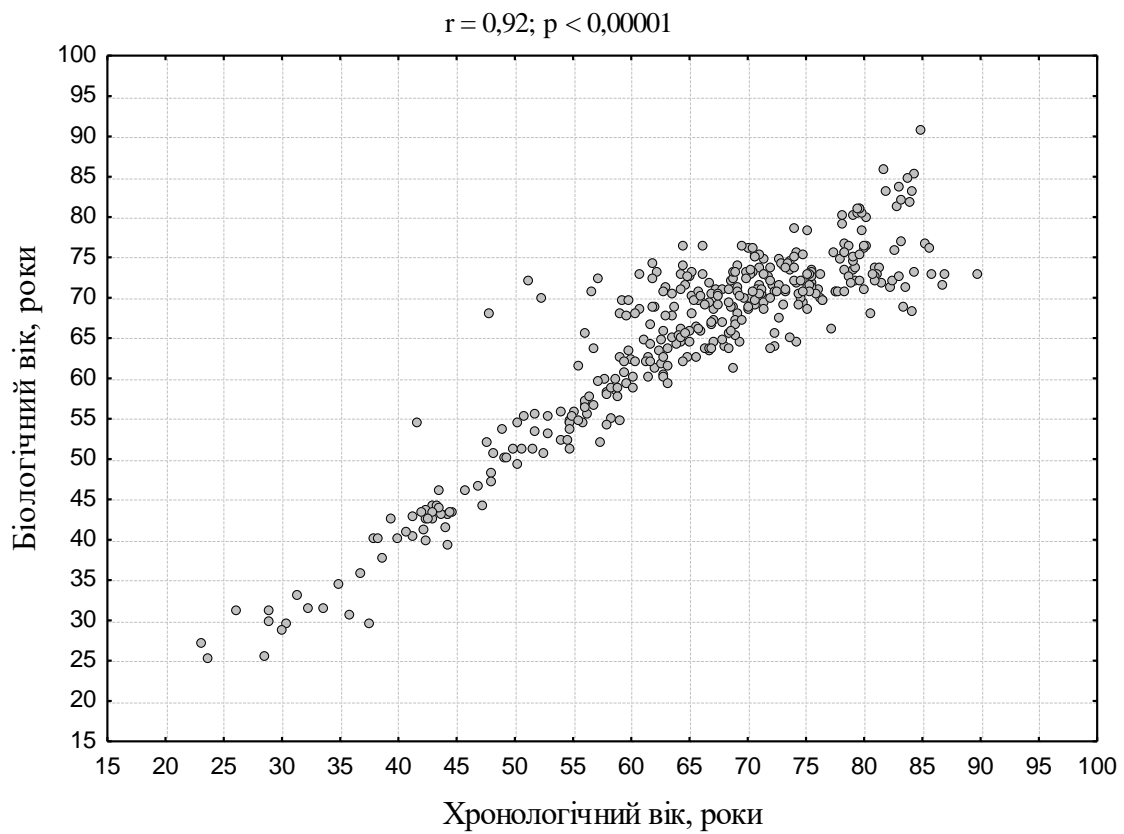


Рисунок 31. Співвідношення хронологічного та біологічного віку чоловіків

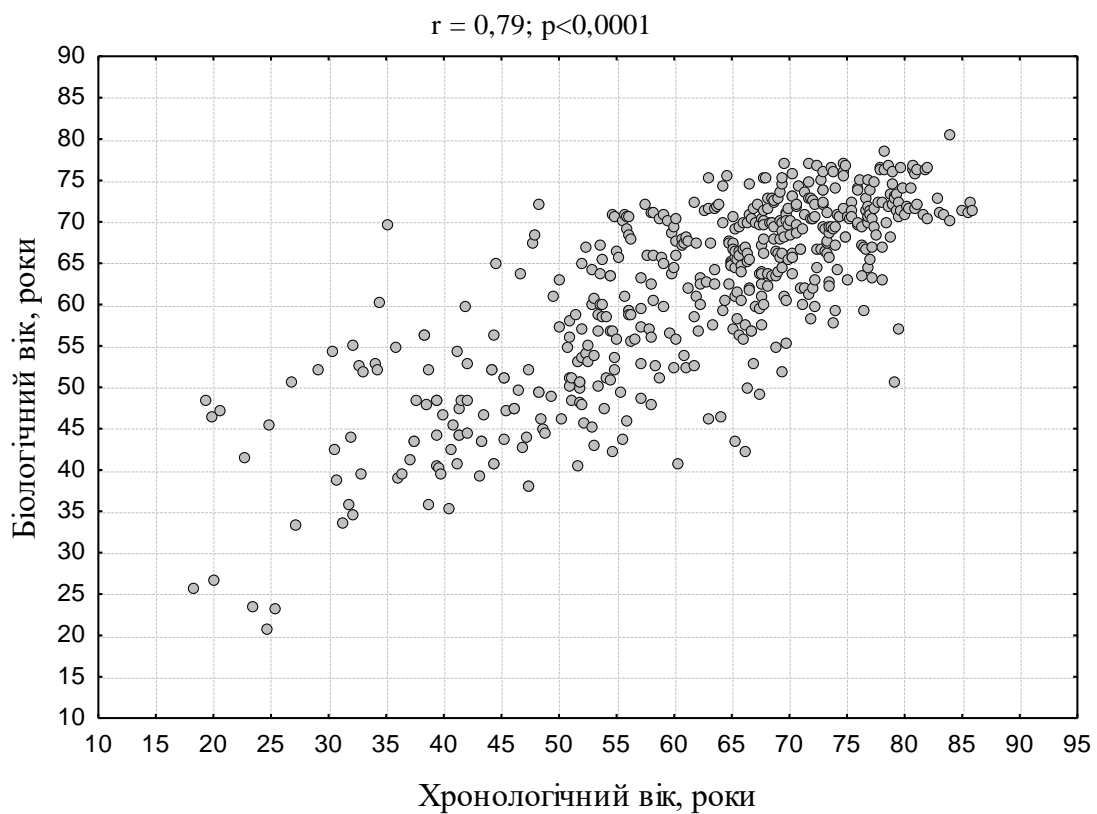


Рисунок 32. Співвідношення хронологічного та біологічного віку жінок

ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ І ТЕМП СТАРІННЯ

Біологічний вік як предиктор тривалості життя

Вікові зміни коронарних артерій є однією із основних причин розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Пришвидшене старіння призводить до раннього розвитку ІХС [249]. Для оцінки темпу старіння використовують розрахунок біологічного віку (БВ) [125, 144, 152, 352].

Чим більший БВ у порівнянні з ХВ людини, тим вищий темп старіння, а значить, і ближче фінал цього процесу – смерть. Однак це справедливо лише в тому випадку, коли смерть настає від старості. У той же час, люди з хронічною серцево-судинною патологією часто вмирають не від старості, а від ускладнень хвороби. Тому відповідь на питання, чи є БВ предиктором тривалості життя у хворих на ІХС, є неочевидною.

Розрахунок БВ в більшості робіт базується на вимірі кількісних показників, які називаються біологічними маркерами старіння. Ці показники повинні корелювати з віком, бути доступними для вимірювання у клінічних умовах та мало залежати від актуальних патологічних станів. Як біологічні маркери можуть виступати різні показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [143, 302, 394]. Досі немає загальноприйнятого набору таких маркерів. БВ може як збігатися з хронологічним віком, і в цьому випадку старіння оцінюється як нормальне, фізіологічне, так і значно перевищувати хронологічний вік, і тоді старіння оцінюється як пришвидшене [249].

У вітчизняній та зарубіжній літературі ми не знайшли досліджень, де вивчався зв'язок між БВ хворих на ІХС та тривалістю їхнього життя. Є лише кілька робіт про зв'язок БВ зі смертністю через різні причини [184, 295, 303].

Але смертність є характеристикою популяції. На наш погляд, не менш цікавим є питання про можливість індивідуального прогнозу тривалості життя, що становить не лише теоретичний, а й практичний інтерес.

Для з'ясування зв'язку між темпом старіння, що визначається біологічним віком, та тривалістю життя хворих на ішемічну хворобу серця проаналізовано 220 історій хвороби пацієнтів віком 40-80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» з основним діагнозом «ІХС: стабільна стенокардія напруги I-III ФК». Спостереження за пацієнтами здійснювалось протягом 3-25 років до кінця життя. Для аналізу були відібрані лише ті пацієнти, причиною смерті яких була ІХС. За датами народження та смерті пацієнтів розраховувалася тривалість їхнього життя. Діагноз основного захворювання встановлювався на підставі загальноклінічних обстежень та спеціальних інструментальних та лабораторних методів відповідно до поточних рекомендацій з діагностики ІХС на етапі обстеження. Всім пацієнтам багаторазово впродовж спостереження визначали антропометричні показники, реєстрували ЕКГ, проводили загальний аналіз крові, визначали ШОЕ, глюкозу крові натще, показники ліпідного обміну, сечовину, креатинін та протромбіновий індекс (ПТІ). Формула для розрахунку БВ була отримана з використанням даних обстежень 108 практично здорових людей віком від 40 до 80 років. За допомогою покрокової множинної регресії було відібрано найбільш інформативні показники та отримано рівняння, що пов'язує вік людей із цими показниками. За даною формулою був розрахований БВ хворих на ІХС і темп старіння кожної людини, як різниця між її БВ і хронологічним віком.

У табл. 39 наведено коефіцієнти кореляції показників із віком обстежених. Проводилася перевірка на нормальність розподілу вивчених показників. Як виявилось, розподіл ШОЕ сильно відрізнявся від нормального. Після логарифмічного перетворення він став нормальним. З таблиці видно, що із 18 вивчених показників тільки 6 достовірно корелюють з віком. Також виявилось, що маса тіла і, відповідно, індекс маси тіла (ІМТ) не мають достовірного лінійного зв'язку з віком.

Таблиця 39. Коефіцієнти кореляції (R) між хронологічним віком і біомаркерами (*жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$*)

Показники	R
Маса тіла	0,12
Зріст	-0,08
ІМТ	0,14
САТ	0,16
ДАТ	-0,13
Пульсовий тиск (САТ – ДАТ)	0,17
ЧСС	-0,11
Еритроцити	0,02
Гемоглобін	0,04
Лейкоцити	0,06
Log ШОЕ	0,41
Глюкоза крові	0,12
Холестерин	0,15
Холестерин ЛПВГ	0,08
Холестерин ЛПНГ	0,16
Індекс атерогенності	0,21
Сечовина	0,17
Креатинін	0,37

Це зумовлено тим, що маса тіла спочатку зростає приблизно до 60-70 років, а потім починає знижуватися. Аналогічна ситуація має місце з концентрацією загального холестерину в крові та холестерину ЛПНГ. У той же час індекс атерогенності достовірно збільшується з віком. Також достовірно зростає систолічний артеріальний тиск (САТ) внаслідок зниження еластичності великих артерій. Через погіршення функції нирок при старінні

незначно, але достовірно зростає рівень креатиніну в крові. Зниження синтезу білків у печінці при старінні обумовлює зменшення протромбінового індексу (ПТІ). Наявна досить висока позитивна кореляція ШОЕ з віком, що спричинена зростанням фракції глобулінів крові.

Використання покрокової множинної регресії дозволило вибрати найбільш інформативні показники та отримати рівняння зв'язку віку із визначеними показниками (табл. 40).

Таблиця 40. Підсумок регресії для залежної змінної “Вік”

Коефіцієнт множинної кореляції $R = 0,671$; $R^2 = 0,450$; Adjusted $R^2 = 0,423$; $F(5,102) = 16,71$; $p < 0,00001$; стандартна похибка оцінки віку: 4,656.						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (214)	P
Intercept			75,996	8,748	8,687	0,00001
САТ – ДАТ, мм рт. ст.	0,177	0,076	0,078	0,033	2,343	0,0211
log (ШОЕ), мм • год ⁻¹	0,308	0,077	6,896	1,720	4,009	0,0001
Індекс атерогенності	0,158	0,075	0,647	0,305	2,120	0,0364
Креатинін, мкмоль • л ⁻¹	0,270	0,074	0,114	0,031	3,653	0,0004
ПТІ, %	-0,326	0,076	-0,364	0,085	-4,296	0,00001

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, R^2 – коефіцієнт детермінації моделі, Adjusted R^2 – скоригований R -квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), F – критерій Фішера, Intercept – вільний член рівняння, b – коефіцієнт регресії, SE of b – стандартна похибка оцінки, b^* – стандартизований коефіцієнт регресії, SE of b^* – стандартизована похибка коефіцієнту, t – критерій Стьюдента, p – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$).

У відповідності з даними табл. 40, далі приводиться формула розрахунку БВ:

$$Y = 0,078 \cdot X1 + 6,896 \cdot X2 + 0,647 \cdot X3 + 0,114 \cdot X4 - 0,364 \cdot X5 + 75,99$$

де:

Y – біологічний вік, років;

X1 – пульсовий тиск, мм рт. ст.;

X2 – \log (ШОЕ), мм • год⁻¹;

X3 – індекс атерогенності;

X4 – концентрація креатиніну у сироватці крові, мкмоль • л⁻¹;

X5 – ПТІ, %.

Стандартна похибка визначення віку за цим рівнянням становить 4,61 року, що свідчить про достатню точність моделі. Для оцінки темпу старіння розраховували різницю між біологічним та хронологічним віком кожної людини (БВ – ХВ). Встановлено, що різниця БВ та ХВ, що перевищує 5 років (пришвидшене старіння), має місце у 51% хворих на ІХС і лише у 13% здорових людей. Як видно із рис. 33, чим більший темп старіння (різниця між БВ та ХВ), тим менша тривалість життя хворих з ІХС ($r = -0,368$; $p < 0,0001$).

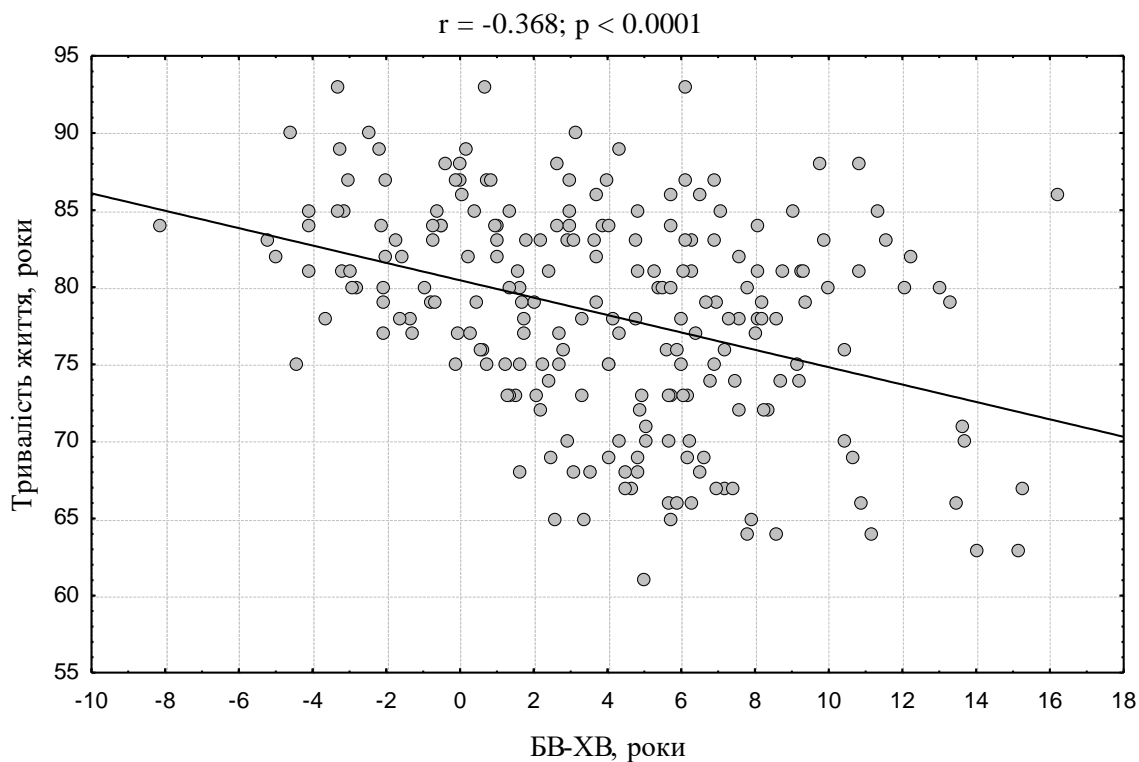


Рисунок 33. Залежність тривалості життя хворих з ІХС від темпу їх старіння (БВ – ХВ)

Звідси можна дійти висновку, що БВ є предиктором тривалості життя. Проте передбачувана спроможність цього предиктора невисока. Це можна пояснити так. З одного боку, чим вищий темп старіння, тим більший ризик розвитку серцево-судинної патології та її тяжкість, отже, і ризик смерті від ускладнень. Це має призводити до скорочення тривалості життя хворих людей. З іншого боку, розвиток захворювання мотивує людей почати вести здоровий спосіб життя, відмовитися від шкідливих звичок, частіше проводити медичні обстеження, що сприятливо впливає на тривалість життя.

Прогнозування тривалості життя хворих ІХС за допомогою штучної нейронної мережі

Зусилля, вжиті протягом останніх десятиліть в галузі профілактики та лікуванні серцево-судинних захворювань, призвели до поліпшення та значного зниження рівня смертності [222, 322].

Великою мірою це пов'язано з прогресом у модифікації факторів ризику коронарних захворювань [391]. У той же час залишається високою частка нових або повторюваних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ІХС [222]. Це особливо характерно для людей похилого віку, враховуючи зміни їх судин та розвиток гіпоксичних порушень при старінні [182, 324, 347].

Причиною недостатньої ефективності лікувально-профілактичних заходів може бути неправильна стратегія стратифікації факторів ризику та профілактики ІХС в осіб похилого віку [106]. На сьогодні ризик ІХС встановлюється шляхом виявлення та оцінки переважно традиційних факторів ризику [106, 236]. Однак при цьому не враховуються інші, нетрадиційні фактори ризику. Це призводить до того, що стратегія лікування ІХС обмежується усуненням тільки традиційних факторів ризику, але не враховуються інші, часто не менш важливі фактори. Така однобокість і недосконалість лікувально-профілактичних заходів може бути причиною підвищення ризику

кардіоваскулярних ускладнень та зниження тривалості життя у пацієнтів з ІХС загалом [236].

Комплексне виявлення традиційних та нетрадиційних факторів ризику кардіоваскулярних подій може сприяти більш точному та ефективному прогнозуванню тривалості життя у пацієнтів з ІХС. З іншого боку, це дозволить індивідуалізувати лікування та профілактику цієї категорії пацієнтів. Прогнозування тривалості життя шляхом оцінки факторів ризику є важливим не тільки для лікаря, але і для пацієнта. Воно підвищує комплаєнс і мотивує людину до здорового способу життя, проходження профілактичних медичних обстежень та відмови від шкідливих звичок. Враховуючи внесок ІХС у захворюваність та смертність, стає зрозумілою важливість та актуальність прогнозування тривалості життя у пацієнтів з ІХС, у тому числі похилого віку.

У той же час наявні підходи для прогнозування тривалості життя у пацієнтів з ІХС трудомісткі, складні і, що особливо важливо, неточні. В останні роки для вирішення різних діагностичних завдань та прогнозування все більше використовують методи штучного інтелекту [126, 145, 300].

Це насамперед математичні методи, засновані на використанні штучних нейронних мереж для аналізу даних. Революція у використанні нейронних мереж із глибоким навчанням (DNN) швидко поширюється у медицині. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) дозволяє досить точно оцінити біологічний вік людини на основі даних, отриманих при звичайних клінічних лабораторних дослідженнях. Метою дослідження цього розділу є розробка методу прогнозування тривалості життя пацієнтів похилого віку з ІХС за допомогою штучної нейромережі.

Проведено ретроспективний аналіз даних обстежень 382 пацієнтів з ІХС у віці 60-80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» у 1997-2014 роках і померлих внаслідок кардіоваскулярних причин. Аналізувалися дані про

спосіб життя, шкідливі звички, супутні захворювання, стать, а також вік пацієнтів на момент обстеження.

Критерії відбору історій хвороби для дослідження:

1. Чоловіки та жінки старші 60 років.

2. Основний діагноз “ІХС: стабільна стенокардія напруги I-III ФК. Атеросклеротичний та/або постінфарктний кардіосклероз” (діагноз ІХС встановлювався відповідно до критеріїв Мінесотського коду, а також відповідно до рекомендацій МОЗ України).

3. Смерть внаслідок ІХС або її ускладнень.

Із аналізу усували пацієнтів з ураженням серцевих клапанів, запальними захворюваннями серця, а також клінічно значущою неврологічною, ендокринною, онкологічною чи інфекційною патологією.

За допомогою нейронної мережі було вирішене завдання прогнозування тривалості життя пацієнтів з ІХС залежно від наявності у них тих чи інших факторів ризику. Для навчання в нейронну мережу вводилась інформація про фактори ризику, стать та вік пацієнтів. Інформація подавалась на вхід нейронної мережі в альтернативному вигляді (є, немає). При цьому вік смерті пацієнтів з ІХС був визначений як вихідна змінна безперервного типу.

У процесі навчання мережа шукає залежності між вхідними та вихідними даними, змінюючи вагові коефіцієнти зв'язків між нейронами. Найкращі результати показала нейронна мережа MLP з 6-ма вхідними змінними, одним внутрішнім шаром з 14 нейронів та одним вихідним нейроном, який обчислює вік (рис. 34).

Найкращий прогноз досягнуто за показниками, наведеними в табл. 41.

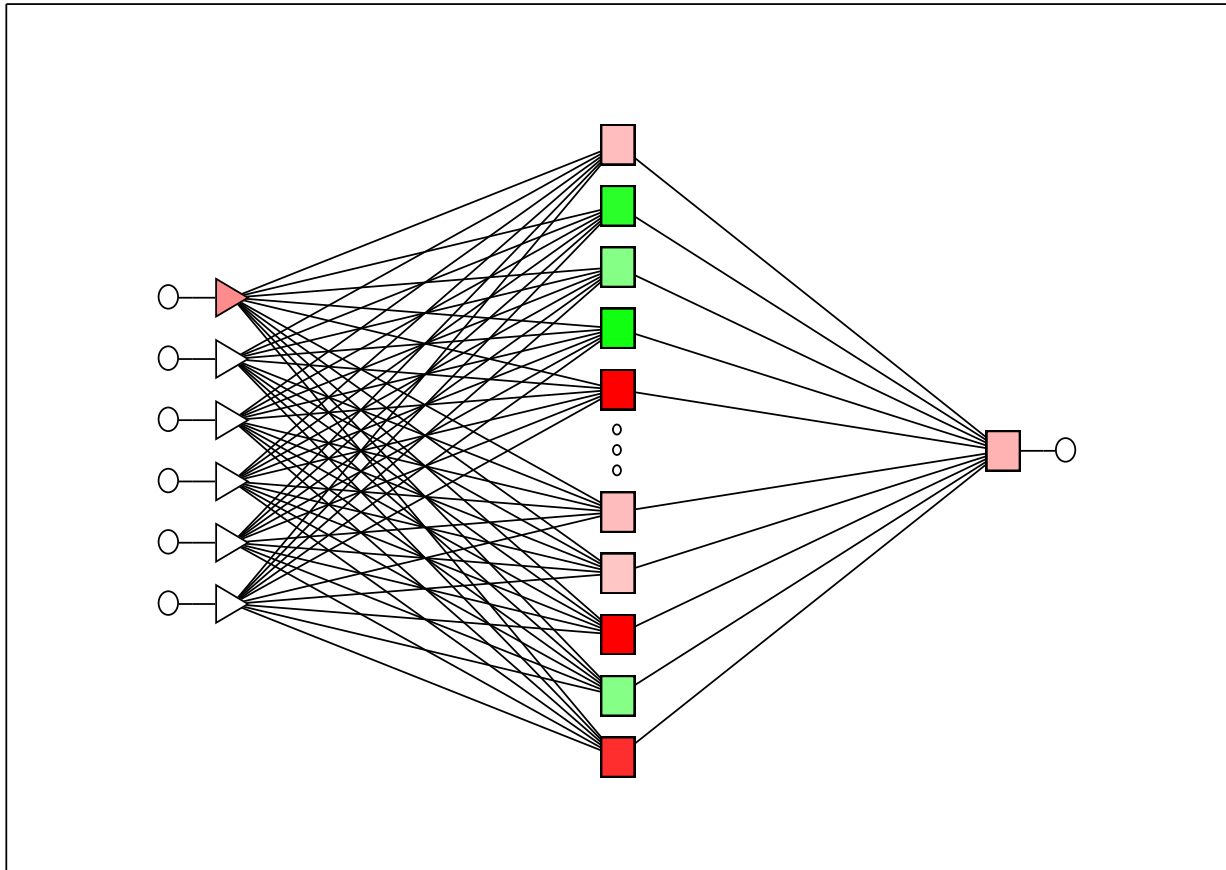


Рисунок 34. Структура нейронної мережі для прогнозування тривалості життя пацієнтів з ІХС в похилому віці

Таблиця 41. Інформативність показників, що використовуються нейронною мережею для прогнозування тривалості життя хворих похилого віку з ІХС

Показник	Інформативність	Ранг
Вік пацієнта на момент прогнозу	1,65	6
Стать	1,82	3
Тютюнопаління	2,39	1
Характер праці (фізичний, розумовий)	2,01	2
Коливання АТ	1,79	4
Гіпертонічна хвороба	1,73	5

Інформативність та ранг показника характеризують його значимість для прогнозування. Як видно з таблиці, тривалість життя залежить насамперед від тютюнопаління, характеру праці та статі.

Як показав проведений аналіз, тривалість життя пацієнтів позитивно корелює з їх віком на момент обстеження ($r = 0,39$; $p < 0,01$) (рис. 35). Тобто, чим більший вік пацієнта в момент обстеження, тим більша очікувана тривалість його життя. Наприклад, обстежені особи в 40 років та в 70 років. Очевидно, що людина молодшого віку може не дожити до 70 років, а той, кому на момент обстеження було 70 років, уже дожив до цього віку. Тому вік на момент обстеження впливає на очікувану тривалість життя.

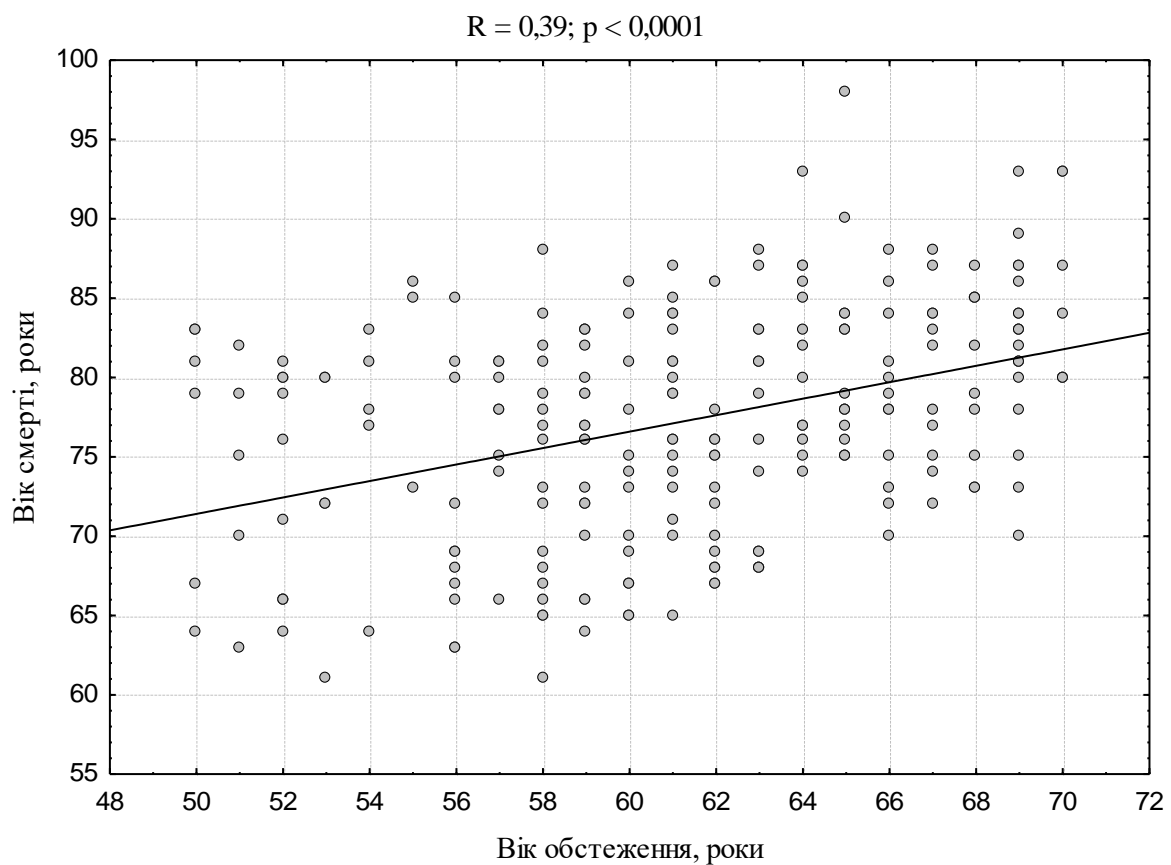
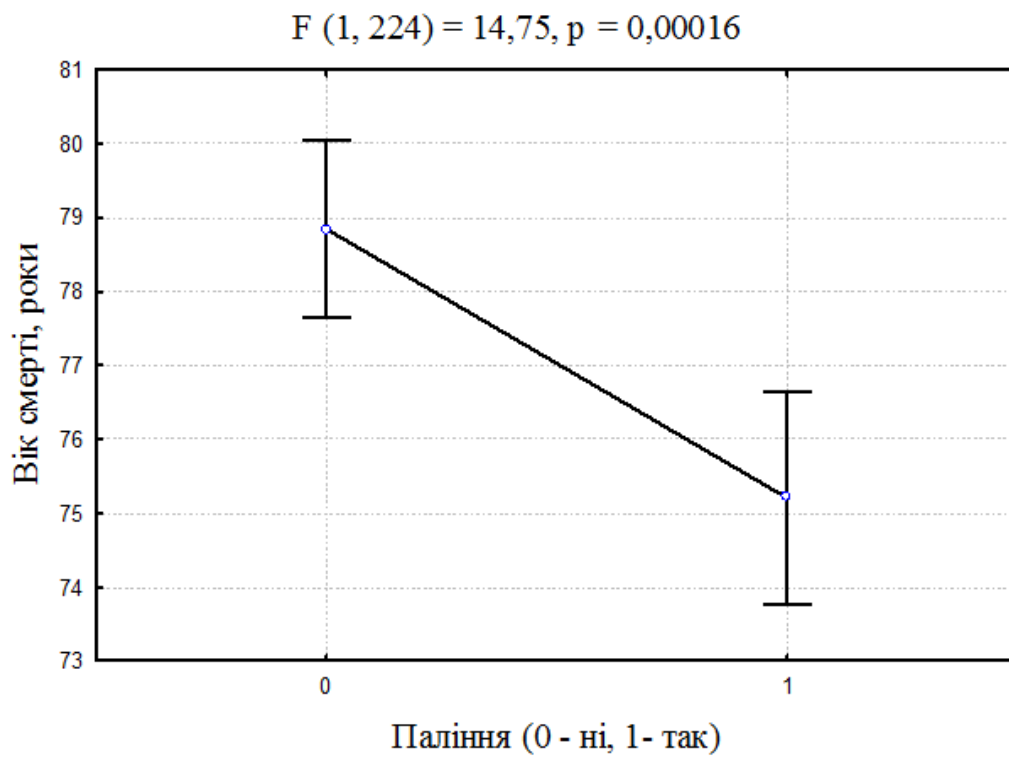
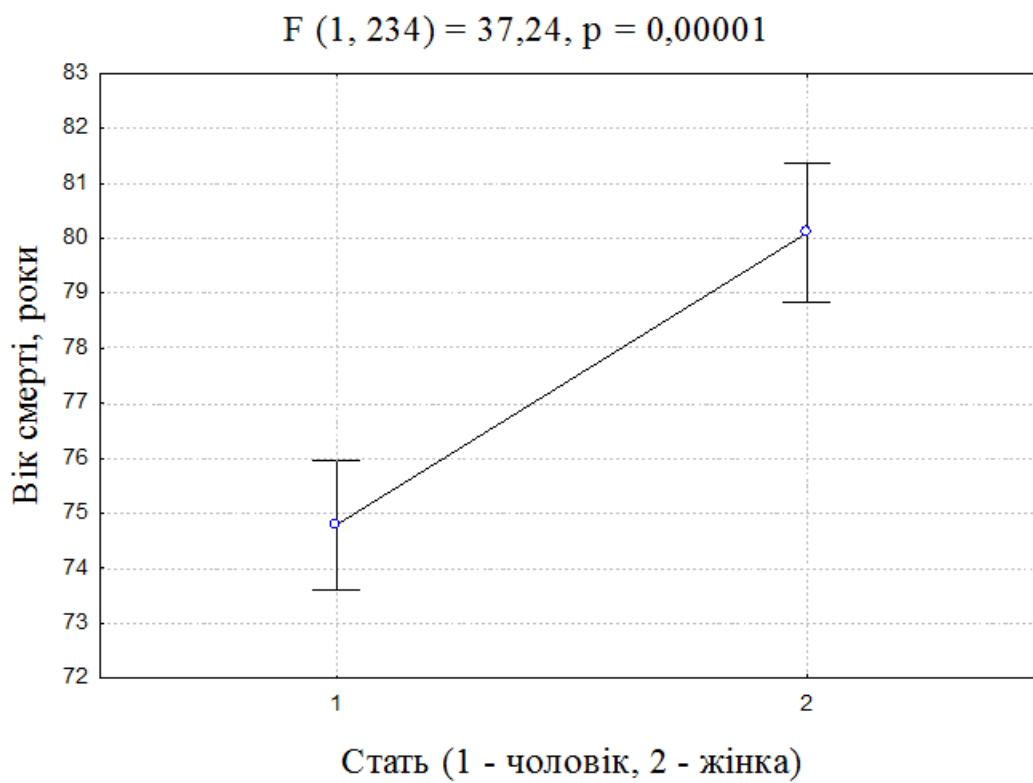


Рисунок 35. Кореляція віку смерті та віку обстеження пацієнтів похилого віку з ІХС

На рис. 36 показаний середній вік смерті за різних значень прогностичних факторів. Видно, що всі фактори, які використовуються для прогнозування, достовірно впливають на вік настання смерті.



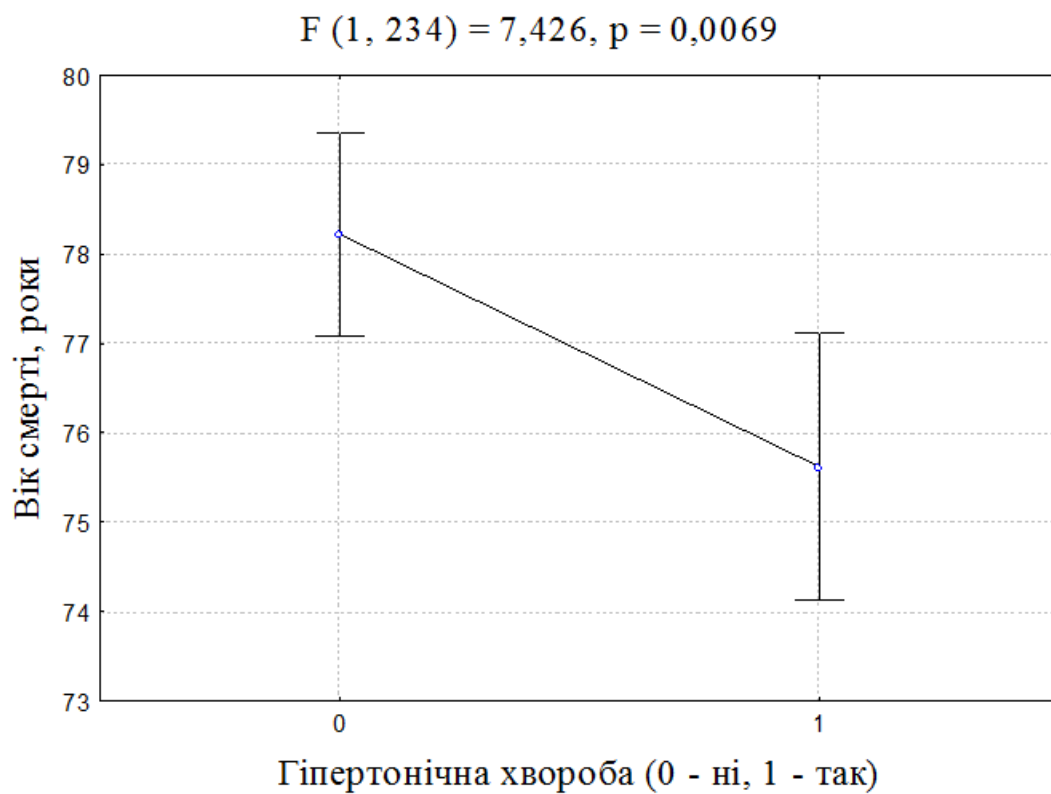
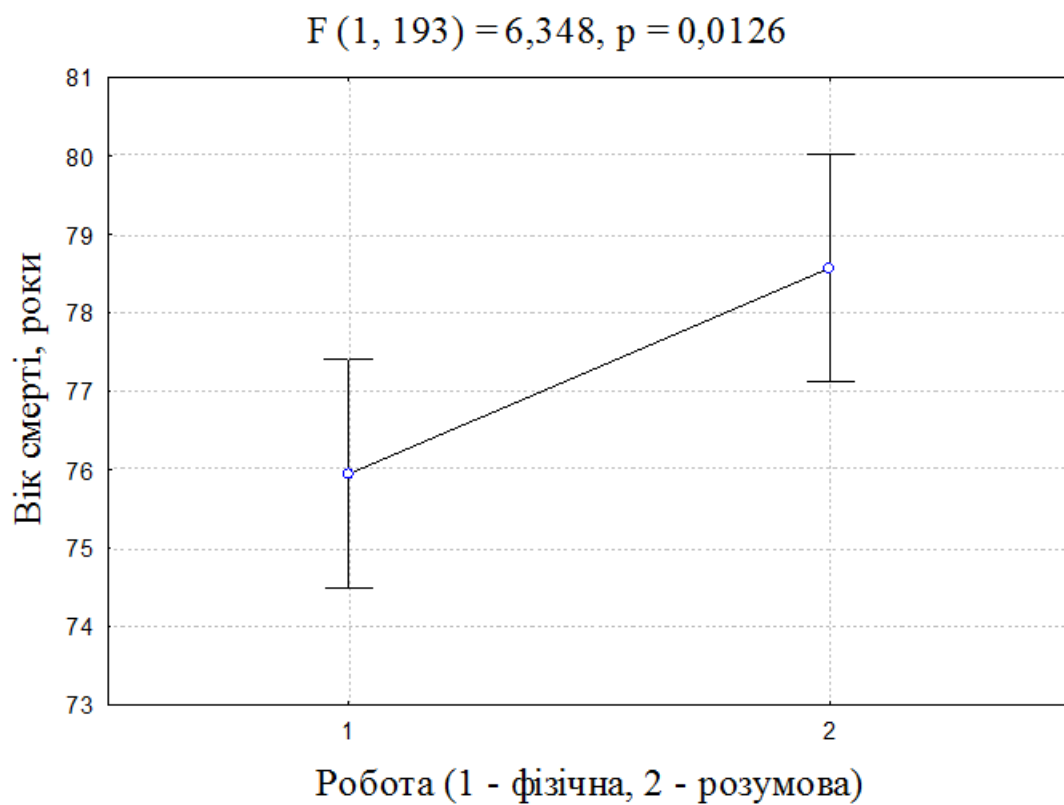


Рисунок 36. Середній вік смерті за різних значень прогностичних факторів (ANOVA, 95% ДІ)

Прогнозована тривалість життя, отримана за допомогою нейронної мережі, була зіставлена з дійсною тривалістю життя пацієнтів похилого віку з ІХС. Як випливає з отриманих даних, є високий кореляційний зв'язок між реальною та прогнозованою тривалістю життя ($r = 0,86$; $p < 0,0001$) (рис. 37). Стандартна похибка прогнозування тривалості життя становить в даному випадку 4,4 року, а середня абсолютна похибка – 3,3 року. Такий прогноз можна оцінити як дуже точний. Однак треба врахувати, що його отримано на невеликій навчальній вибірці. Перевірка ефективності роботи мережі новими даними зазвичай дає велику похибку. Така перевірка необхідна і буде виконуватися нами надалі. Тому отримані результати слід вважати попередніми. Тим не менш, вони показують можливість та ефективність використання нейронних мереж для вирішення подібних завдань.

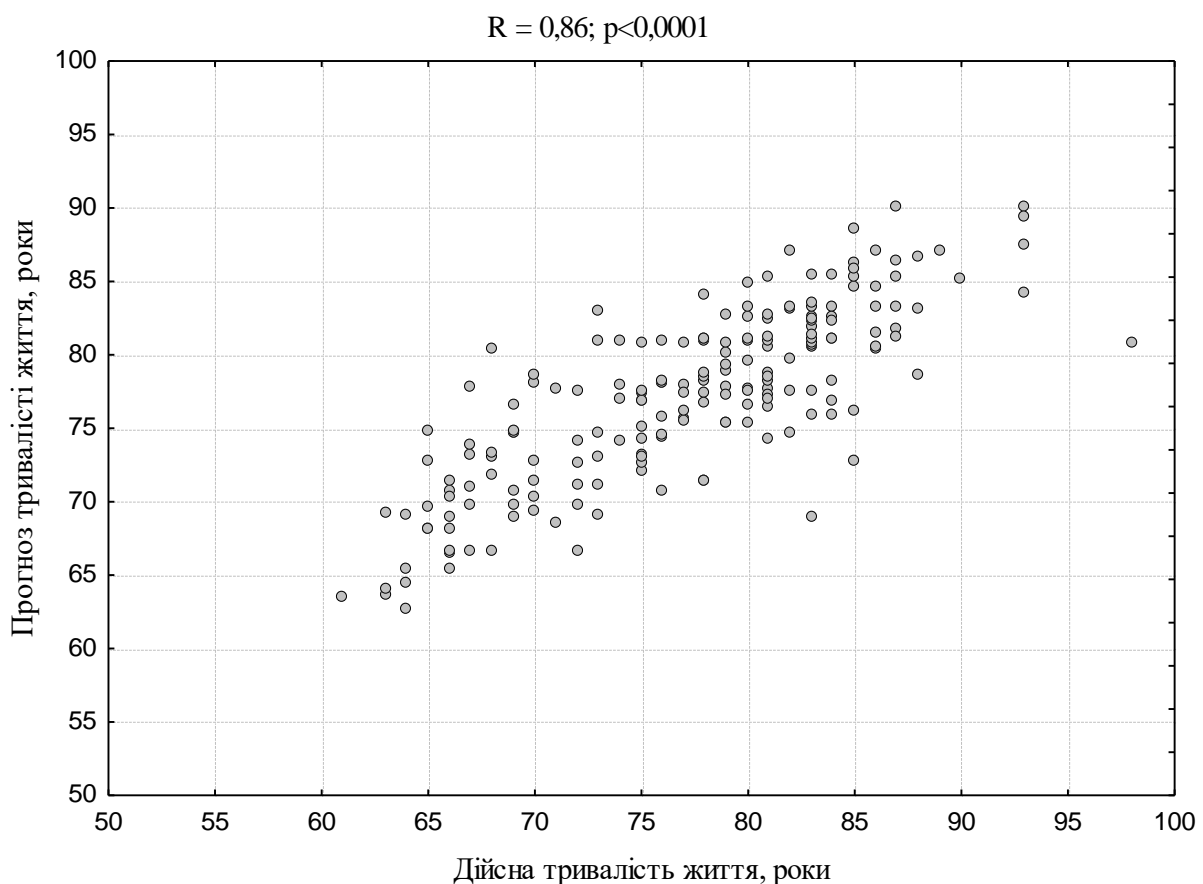


Рисунок 37. Кореляція між прогнозованою та дійсною тривалістю життя пацієнтів з ІХС в похилому віці

Таким чином, використання нейронної мережі дозволяє прогнозувати тривалість життя пацієнтів з ІХС в похилому віці. Найбільш інформативними показниками для прогнозування тривалості життя у пацієнтів похилого віку з ІХС за допомогою нейронної мережі є тютюнопаління, характер праці та стать. Прогнозування тривалості життя пацієнтів в похилого віку з ІХС за допомогою нейронних мереж може використовуватися при плануванні лікувально-профілактичних заходів у кардіологічній практиці.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТЕМПУ СТАРІННЯ РІЗНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ, ПРОФІЛЬ СТАРІННЯ, ІНТЕГРАЛЬНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ВІК

Загальна концепція БВ полягає в припущенні, що індивідуальна швидкість старіння може значною мірою варіювати [78, 111, 152, 201, 352, 384]. Визначення БВ проводиться з метою оцінки ризику розвитку асоційованої з віком патології та оцінки впливу профілактичних та лікувальних заходів [54, 166, 231, 260, 261, 307, 329]. Для розрахунку БВ у більшості робіт визначаються кількісні показники, іменовані біологічними маркерами старіння. Ці показники повинні досить високо корелювати з віком, бути доступними для вимірювання у клінічних умовах та мало залежати від актуальних патологічних станів. В якості біологічних маркерів можуть виступати різні показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [143, 146, 180, 189, 230, 280, 285, 294, 301, 357, 361, 390, 394]. Нині немає загальноприйнятого набору таких маркерів. Найточнішим методом визначення БВ в даний час вважається метод, заснований на вимірюванні метилювання певних сайтів ДНК [287, 296, 390, 394]. Похибка визначення віку цим способом становить близько 4 років. Однак цей метод визначає БВ клітинної популяції і тому не дозволяє оцінити темп старіння окремих фізіологічних систем.

БВ може як збігатися з хронологічним віком (ХВ), і в цьому випадку процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний, так і значно перевищувати хронологічний, тоді старіння оцінюється як пришвидшене [54]. Якщо різниця між біологічним та хронологічним віком перевищує величину стандартної похибки, такий тип старіння можна вважати пришвидшеним. Загальноприйнятим математичним методом оцінки біологічного віку є розрахунок рівняння множинної регресії, що пов'язує хронологічний вік та ряд кількісних показників [78, 111, 125, 185, 227, 251].

Для визначення коефіцієнтів цього рівняння використовують дані обстеження достатньої кількості практично здорових людей різного віку. Ці коефіцієнти входять в формулу розрахунку БВ. Застосування формули у конкретної людини дозволяє визначити її БВ. При значному перевищенні розрахованого БВ людини над її хронологічним віком роблять висновок про пришвидшене старіння. Для цього зазвичай використовують численні інструментальні та лабораторні методи дослідження. Відхилення значення БВ людини у бік збільшення або зменшення по відношенню до ХВ може бути розцінено як характеристика функціонального стану системи, що вивчається. Виявлення людей із пришвидшеним темпом старіння дає можливість проводити заходи щодо профілактики вік-залежної патології, прогнозувати ризик розвитку захворювань, оцінювати функціональний стан організму, здійснювати контроль за ефективністю застосування геропротекторів [54, 166, 231, 384].

Для оцінки темпу старіння організму використовують два підходи. Перший – це розрахунок БВ якоїсь однієї фізіологічної системи, другий – розрахунок інтегрального БВ організму. Темп старіння організму в цілому зазвичай оцінюють за показниками різних систем організму. При цьому використовують не більше 1-2 показників, що характеризують кожну фізіологічну систему організму [384]. У той самий час немає комплексних робіт, у яких одночасно вивчався б стан багатьох систем організму. Такі дослідження мають важливе теоретичне значення у зв'язку із гетерохронністю старіння [183]. Практично не вивчений взаємозв'язок старіння різних систем організму і типи траєкторій його старіння. Розраховуючи БВ багатьох систем організму, можна оцінити темп старіння цих систем і побудувати профіль старіння людини. Це дозволяє прогнозувати ризик розвитку тієї чи іншої вікової патології та цілеспрямовано застосовувати потрібні лікувально-профілактичні заходи.

На підставі результатів нашого дослідження було проведено комплексну оцінку темпу старіння основних систем організму та аналіз взаємозв'язків між ними.

Формули для розрахунку біологічного віку органів і систем наведені у відповідних розділах монографії, а саме:

- ✓ біологічного віку серця – формула на с. 81;
- ✓ біологічного віку судин – формула на с. 87;
- ✓ біологічного віку системи дихання – формула на с. 100;
- ✓ біологічного віку автономної нервової системи – формула на с. 113;
- ✓ біологічного віку кістково-м'язової системи – формула на с. 128;
- ✓ метаболічного віку – формула на с. 137.

Взаємозв'язок темпу старіння основних систем організму людини. Темп старіння прийнято оцінювати як різницю між біологічним та хронологічним віком (БВ – ХВ). Якщо величина цієї різниці позитивна і більша за помилку методу розрахунку БВ, то старіння оцінюється як пришвидшене. У табл. 42 наведено розподіл людей із різною швидкістю старіння фізіологічних систем організму. Враховуючи величини помилок розрахунку БВ різних систем, граничним значенням вибрано 8 років. Враховуючи це, критерієм пришвидшеного старіння організму вважали різницю між БВ та ХВ +8 років або більше. Критерій уповільненого старіння організму – це різниця між БВ та ХВ індивідуума – 8 років або менше. Якщо ж різниця між БВ та ХВ знаходиться у межах до ± 8 років, то темп старіння організму вважали нормальним.

Як видно з отриманих даних, розподіл обстежених в залежності від темпу старіння не надто відрізняється для різних органів і систем організму, окрім трохи більшої частки людей з пришвидшеним розвитком вікових змін автономної нервової системи та судин.

Таблиця 42. Розподіл обстежених людей в залежності від темпу старіння різних органів і систем, %

Системи, органи	Уповільнене старіння	Нормальне старіння	Пришвидшене старіння
Кістково-м'язова система	10,5	78,1	11,4
Система дихання	11,4	76,2	12,4
Автономна нервова система	9,6	74,8	15,7
Серце	15,7	73,6	10,7
Судини	14,2	72,8	13,0
Метаболізм	14,4	73,4	12,2

Комплексне дослідження стану основних фізіологічних систем організму у практично здорових людей дозволило проаналізувати взаємозв'язок між темпом старіння цих систем. У табл. 43 наведено величини коефіцієнтів кореляції між темпом старіння різних систем організму. Згідно з отриманими даними, найбільш тісний зв'язок спостерігається між темпом старіння серця та судин ($R = 0,40$; $p < 0,05$). Цей результат цілком очікуваний, бо серце і судини об'єднані в серцево-судинну систему. Також зрозумілий зв'язок між темпом старіння серцево-судинної системи та темпом вікових змін метаболізму. Можна припустити, що первинними є вікові зміни метаболізму, а зміни серцево-судинної системи вторинні. Це узгоджується з уявленнями про патогенез розвитку атеросклерозу.

Таблиця 43. Кореляційна матриця темпу старіння (БВ – ХВ)
фізіологічних систем організму

Системи, органи	Кістково- м'язова система (КМС)	Система дихання	Автономна нервова система (АНС)	Серце	Судини	Мета- болізм
Кістково- м'язова система (КМС)	1,00	-0,06	-0,01	0,14	-0,03	0,13
Система дихання	-0,06	1,00	0,06	0,11	0,11	0,16
Автономна нервова система (АНС)	-0,01	0,06	1,00	0,21	0,03	0,11
Серце	0,14	0,11	0,21	1,00	0,40	0,25
Судини	-0,03	0,11	0,03	0,40	1,00	0,27
Метаболізм	0,13	0,16	0,11	0,25	0,27	1,00

Жирним шрифтом виділено достовірні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$).

У той же час, згідно з отриманими даними, темп старіння кістково-м'язової або респіраторної систем не пов'язаний із темпом старіння інших органів чи систем організму людини.

На рис. 38 представлені кореляційні зв'язки між темпом старіння досліджених органів і систем. Аналіз цих зв'язків підтверджує факт гетерохронності і неузгодженості старіння різних систем організму. Тому у різних людей може бути різний профіль старіння. Визначення профілю старіння має важливе значення для оцінки ризику розвитку тієї чи іншої патології та цілеспрямованого застосування геропротекторних засобів.

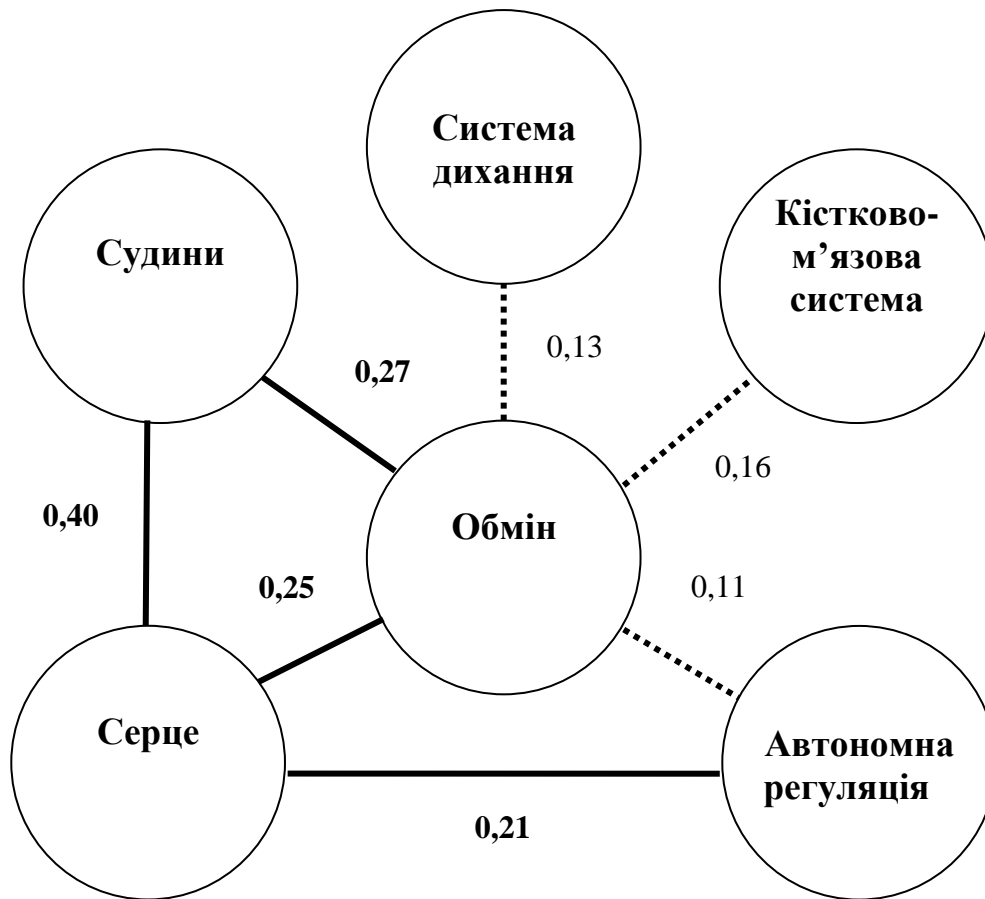


Рисунок 38. Зв'язки між темпом старіння різних органів і систем організму. Відзначені пунктирною лінією кореляційні зв'язки не достовірні

На рис. 39-41 наведено приклади кількох варіантів співвідношення темпів старіння різних систем організму, що визначають, за яким типом відбувається старіння конкретних людей.

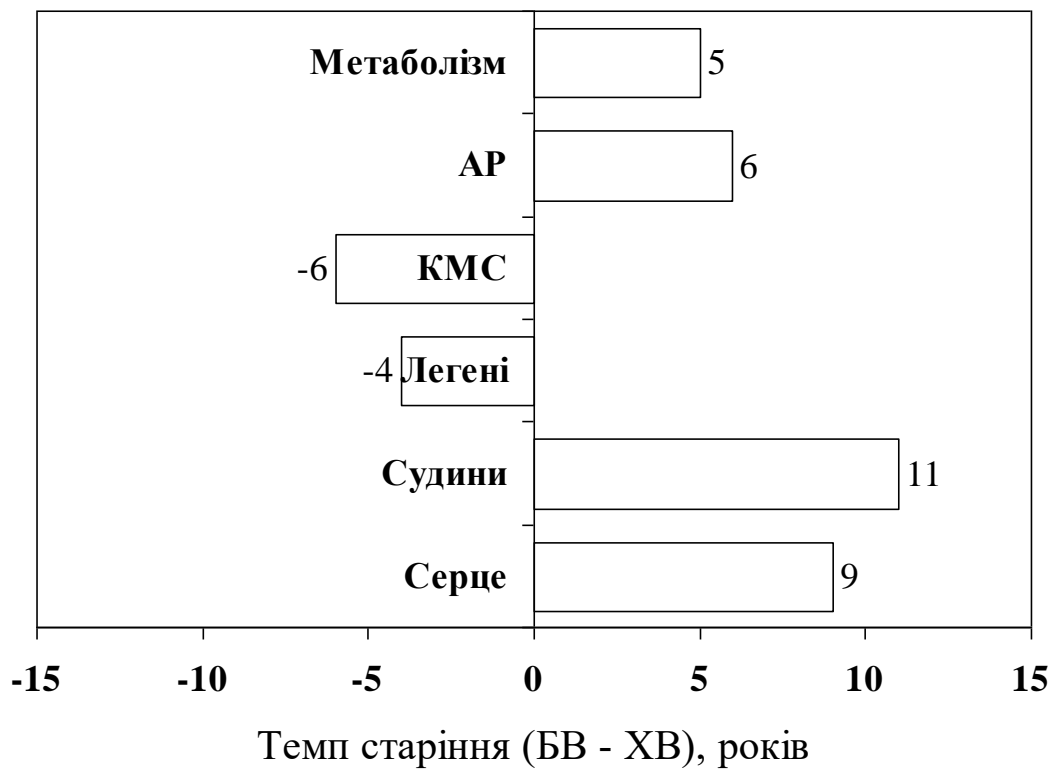


Рисунок 39. Серцево-судинний тип старіння

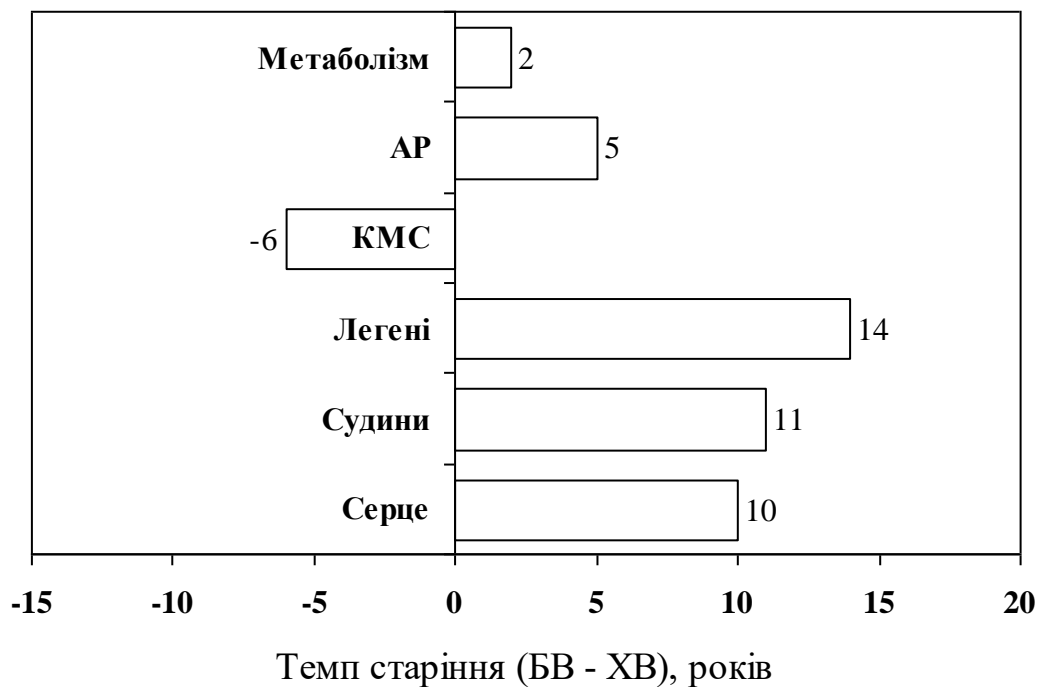


Рисунок 40. Кардіо-респіраторний тип старіння

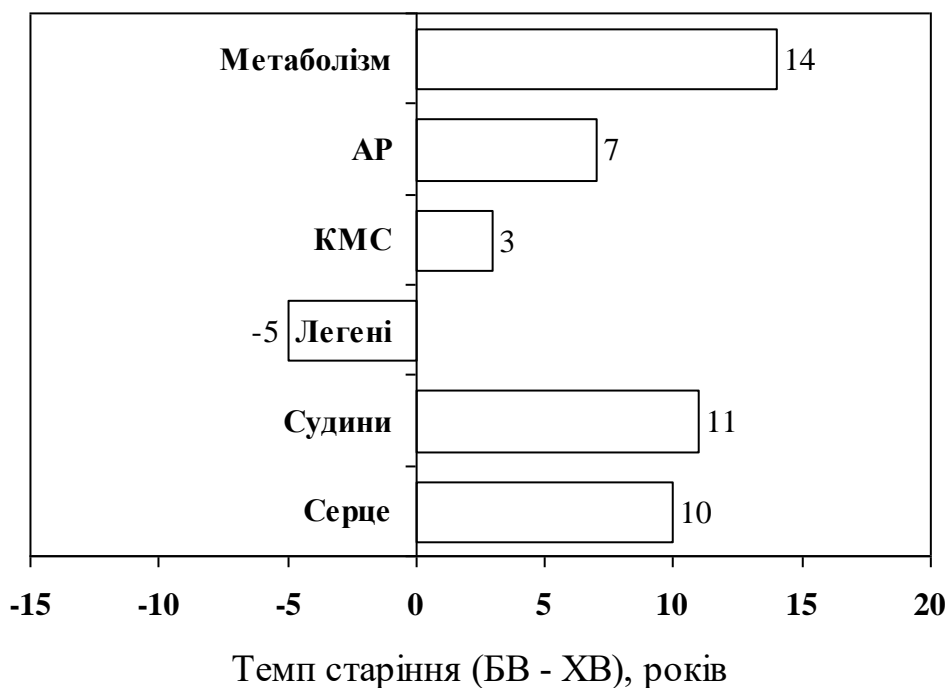


Рисунок 41. Кардіо-метаболический тип старіння

Інтегральний біологічний вік. БВ окремих систем організму називають парціальним БВ. БВ організму в цілому називають інтегральним біологічним віком. Інтегральний БВ розраховують, використовуючи показники різних систем організму. Чим всебічніше характеризується старіння організму, тим більш інтегральною буде величина його БВ. Однак при цьому зазвичай використовується невелика кількість показників (від 1 до 3) для кожної системи, а тому оцінка вікових змін кожної системи є досить поверхневою.

Особливістю нашого дослідження було використання нового оригінального підходу для оцінки інтегрального БВ, який розраховується за величинами парціального БВ різних систем. При цьому використовується математичний метод множинної регресії, як і для розрахунку парціального БВ. У табл. 44 наведено результати використання цього методу, коли вхідними змінними є БВ різних систем, а вихідна змінна – ХВ. При такому підході розрахунковий вік може вважатися інтегральним БВ.

Таблиця 44. Коефіцієнти моделі лінійної множинної регресії розрахунку інтегрального біологічного віку

Підсумок регресії для залежної змінної "XB". R = 0,944; R ² = 0,892; Adjusted R ² = 0,886; F(6,115) = 158,4; p < 0,0001; стандартна похибка оцінки віку: 4,318						
	b*	SE of b*	b	SE of b	t (118)	p
Intercept			-9,895	2,494	-3,968	0,0001
БВ кістково-м'язової системи	0,222	0,045	0,215	0,044	4,907	0,0000
БВ системи дихання	0,264	0,048	0,275	0,050	5,512	0,0000
БВ автономної нервової системи	0,178	0,044	0,167	0,042	4,000	0,0001
БВ серця	0,089	0,047	0,123	0,064	1,909	0,0490
БВ судин	0,186	0,049	0,228	0,060	3,812	0,0002
БВ метаболізму	0,191	0,053	0,175	0,048	3,624	0,0004

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю, *R*² – коефіцієнт детермінації моделі, *Adjusted R*² – скоригований *R*-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі), *F* – критерій Фішера, *Intercept* – вільний член рівняння, *b* – коефіцієнт регресії, *SE of b* – стандартна похибка оцінки, *b** – стандартизований коефіцієнт регресії, *SE of b** – стандартизована похибка коефіцієнту, *t* – критерій Стьюдента, *p* – оцінка значимості моделі (жирним шрифтом виділено достовірні коефіцієнти кореляції при *p* < 0,05).

Отримана формула для розрахунку інтегрального БВ, заснована на рівнянні множинної регресії:

$$\text{ІБВ} = 0,215 \cdot X_1 + 0,275 \cdot X_2 + 0,167 \cdot X_3 + 0,123 \cdot X_4 + 0,228 \cdot X_5 + \\ + 0,175 \cdot X_6 - 9,89$$

де:

ІБВ – інтегральний біологічний вік, років;

X₁ – БВ кістково-м'язової системи, років;

X₂ – БВ системи дихання, років;

X₃ – БВ автономної нервової системи, років;

X₄ – БВ серця, років;

X₅ – БВ судин, років;

X₆ – БВ метаболізму (метаболічний вік), років.

На рис. 42 показано співвідношення між ХВ та інтегральним БВ. Кореляція дуже висока ($R = 0,984$; $p < 0,0001$). Середня абсолютна похибка розрахунку інтегрального БВ дорівнює $2,81 \pm 2,24$ року. Це дуже висока точність оцінки темпу старіння організму в цілому. Така точність дозволить виявити навіть невеликі впливи різних факторів та геропротекторів на старіння.

Таким чином, комплексна оцінка темпу старіння фізіологічних систем організму дозволяє вивчити гетерохронність старіння, основні траєкторії старіння організму та вплив на них різних факторів ризику. Виявлені в нашому дослідженні зв'язки між старінням різних систем організму мають важливе значення для розробки стратегії антивікових впливів та профілактики розвитку асоційованої із віком патології. Розроблені формули розрахунку БВ досліджених нами фізіологічних систем організму мають високу точність, проте необхідна їхня верифікація на контрольній групі.

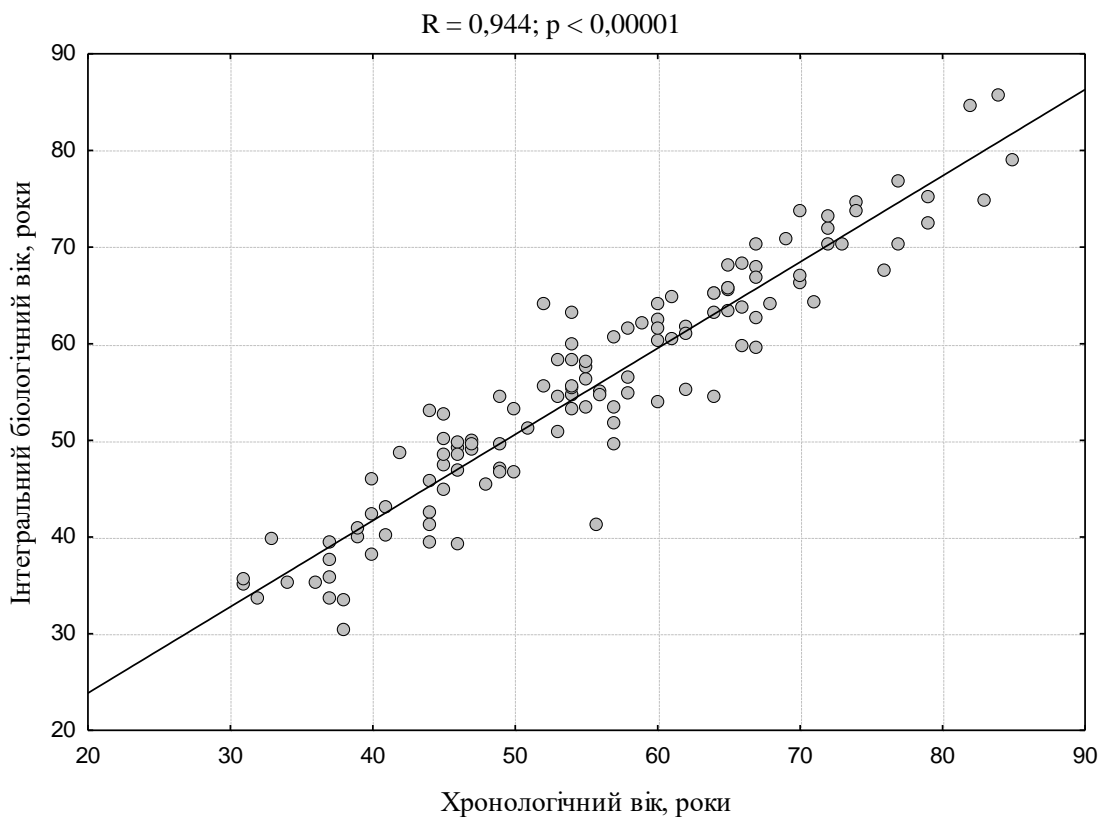


Рисунок 42. Співвідношення хронологічного та інтегрального біологічного віку

Запропонована технологія дозволяє вдосконалити методи діагностики пришвидшеного старіння організму та проводити об'єктивнішу оцінку ефективності заходів, спрямованих на сповільнення процесів старіння та зменшення ризику розвитку асоційованих із віком захворювань. Розроблені методи визначення БВ різних систем, профілю старіння та інтегрального БВ доступні для використання в медичних установах, санаторіях. Вони дозволяють комплексно оцінити темп старіння різних фізіологічних систем та побудувати профіль старіння індивідуума, а також визначити ризик розвитку вік-залежної патології. На думку авторів розробки, запропонована технологія допоможе лікарям вибирати оптимальні лікувально-профілактичні заходи для уповільнення темпу розвитку вікових змін найбільш уразливих систем організму.

ДОДАТОК

Програма розрахунку біологічного віку, темпу та профілю старіння (BioAge pro v.1.1 for Windows 10)

Програма BioAge розраховує біологічний вік:

- за антропометричними даними;
- зору, слуху;
- серцево-судинної системи;
- респіраторної системи;
- нервової системи;
- кістково-м'язової системи;
- автономного регулювання;
- метаболізму.

У програмі BioAge реалізовано виконання тестів для визначення біологічного віку нервової системи (пункт меню «Тести»):

- тест на загальну працездатність і силу нервових процесів (тепінг тест);
- тест на швидкість простої психомоторної реакції;
- тест на увагу за допомогою таблиці Шульте.

Програма BioAge розраховує біологічний вік, темп старіння кожної системи та будує графік профілю старіння.

Далі наводиться приклад бланку дослідження темпу та профілю старіння пацієнта.



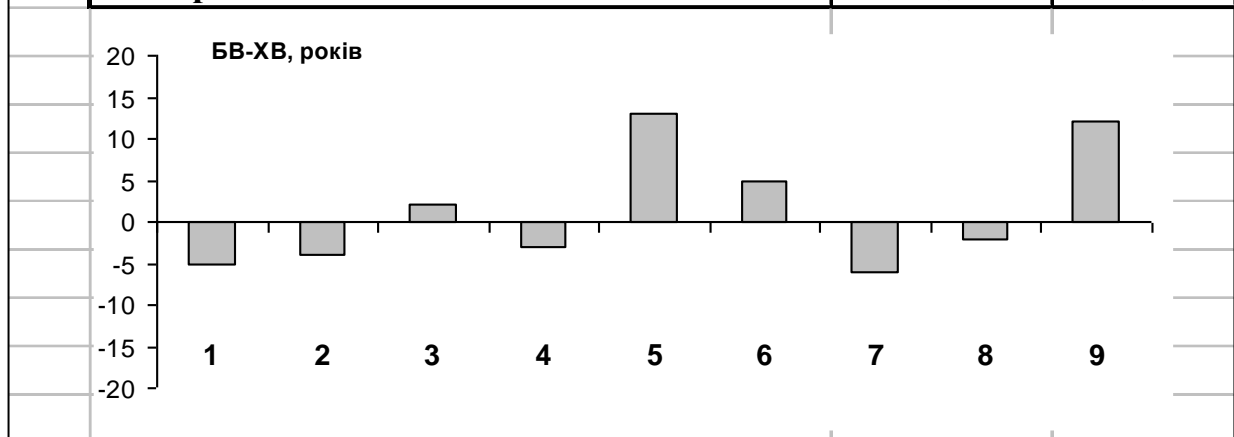
**ДУ «Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України»**

вул. Вишгородська, 67, Київ 04114, Україна

Дослідження темпу та профілю старіння

Дата	12.01.2022
ПІБ	Петренко А.Н.
Стать	чоловік

Хронологічний вік (ХВ), років		55	
<i>БВ - біологічний вік</i>		БВ, років	БВ-ХВ
1	Антропометрія	50	-5
2	Зоровий аналізатор	51	-4
3	Слуховий аналізатор	57	2
4	Система дихання	52	-3
5	Серцево-судинна система	68	13
6	Автономна нервова система	60	5
7	Центральна нервова система	49	-6
8	Кістково-м'язова система	53	-2
9	Метаболічний вік	67	12
Інтегральний біологічний вік		56,3	1,3



Висновок. Інтегральний біологічний вік у межах вікової норми. Кардіо-метаболічний тип старіння. Збільшено ризик розвитку серцево-судинної патології. Рекомендовано профілактичні заходи.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Анісімов В.Н. Старіння і асоційовані з віком хвороби // Клін. геронтологія. – 2005. – № 1. – С. 42-49.
2. Амосов М.М., Палець Б.Л., Агапов Б.Г. и др. Теоретичні дослідження фізіологічних систем. Математичне моделювання. – Київ: Наук. думка, 1977. – 245 с.
3. Ахаладзе М.Г. Оцінка темпу старіння, стану здоров'я і життєздатності людини на основі визначення біологічного віку. Автореф. дис д-ра мед. н. – Київ, 2007. – 40 с.
4. Ахаладзе М.Г. Кардіопульмональний вік людини як критерій оцінки стану серцево-судинної і дихальної систем // Укр. кардіол. журнал. – 1997. – № 3 (випуск II). – С. 37-39.
5. Ахаладзе М.Г. Біологічний вік в оцінці ефективності оздоровчих заходів (на прикладі Київського валеологічного центру) // Пробл. старіння і довголіття. – 1999. – 8, № 3. – С. 291-296.
6. Ахаладзе М.Г. Біологічний вік: історія проблеми (огляд літератури) // Пробл. старіння і довголіття. – 2002. – 11, № 4. – С. 384-400.
7. Ахаладзе М.Г. Оцінка ризику смерті на основі визначення біологічного віку // Пробл. старіння і довголіття. – 2004. – Т. 13, № 3. – С. 339-344.
8. Ахаладзе М.Г. Визначення біологічного й кардіопульмонального віку у практично здорових людей (поздовжнє дослідження) // Пробл. старіння і довголіття. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 3-11.
9. Ахаладзе М.Г. Біологічний вік хворих ішемічною хворобою серця // Пробл. старіння і довголіття. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 131-142.
10. Ахаладзе М.Г., Єна Л.М. Біологічний вік хворих гіпертонічною хворобою (лонгітудинальне дослідження) // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 75-85.
11. Ахаладзе Н.Г., Єна Л.М. Біологічний вік людини. Оцінка темпу старіння. Оцінка стану здоров'я та життєздатності, LAP LAMBERT Academic Publishing, 2015. – 232 с.

12. Баєвський Р.М., Іванов Г.Г. Варіабельність серцевого ритму: теоретичні аспекти та можливості клінічного застосування // Ультразвукова та функціональна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 106-127.
13. Білозірова Л.М. Визначення біологічного віку щодо аналізу крові // Клінічна геронтологія. – 2006. – № 12 (3). – С. 50-52.
14. Білозірова Л.М. Оцінка біологічного віку з ехокардіографії // Успіхи геронтології. – 2006. – Вип. 19. – С. 90-92.
15. Боріков О.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування кверцетину для корекції метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності: автореф. дис. канд. біол. наук: 14.01.14 / О.Ю. Боріков; Ін-т пробл. ендокрин. патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. – Харків. – 2011. – 23 с.
16. Вайсерман О.М. Визначення біологічного віку *Drosophila melanogaster* // Пробл. старіння і довголіття. – 1993. – 3, № 1. – С. 9-13.
17. Вовканич Л.С. Характеристика методик визначення біологічного віку людини (міні-огляд) / Л. С. Вовканич // Здоровий спосіб життя: зб. наук. ст. – Львів, 2008. – Вип. 28. – С. 19-26.
18. Войтенко В.П. Біологічний вік // Фізіологічні механізми старіння. - Л.: Наука, 1982. – С. 144-156.
19. Войтенко В.П. Статеві відмінності у старінні та смертності людини // Загальні проблеми біології. – 1987. – (6). – С. 64-105.
20. Войтенко В.П. Математичне моделювання в геронтології // Геронтологія та геріатрія: Щорічник. – Київ, 1987. – С. 118-130.
21. Войтенко В.П. Смертність та тривалість життя: аналіз та прогноз. – Київ: Здоров'я, 1990. – 167 с.
22. Войтенко В.П. Здоров'я здорових. – К.: Здоров'я. – 1991. – 248 с.
23. Войтенко В.П. Прискорене старіння: темп чи структура? // Пробл. старіння і довголіття. – 1992. – 2, № 3. – С. 259-266.
24. Войтенко В.П., Ахаладзе М.Г. Біологічний вік людини і методи його визначення // Лікування та діагностика. – 1996. – № 2. – С. 45-48.
25. Войтенко В.П., Полюхов А.М., Барбарук Л.Г. та ін. Біологічний вік як ключова проблема геронтології // Геронтологія та геріатрія. 1984. Щорічник. Біологічний вік. Спадковість та старіння. Київ: Інститут геронтології НАМН України. – 1984. – С. 5-6.

26. Войтенко В.П., Токар А.В. Біологічний вік та прогнозування тривалості життя // Геронтологія та геріатрія. Щорічник. 1979. Київ: Ін-т геронтології НАМН України. – 1979. – С. 34-43.

27. Войтенко В.П., Токар А.В., Ахаладзе М.Г. та ін. Визначення біологічного віку як ненозологічної діагностики // Медико-біологічні аспекти старіння. Запитання геронтології. Випуск 11, Київ. – 1989. – С. 9-14.

28. Войтенко В.П., Токар А.В., Полюхов О.М. Методика визначення біологічного віку людини // Геронтологія та геріатрія. 1984. Щорічник. Біологічний вік. Спадковість та старіння. – Київ, 1984. – С. 133-137.

29. Герасимов І.Г. Використання ентропійних показників з метою оцінки біологічного віку та функціонального стану організму // Пробл. старіння і довголіття. – 1996. – 6, № 1-2. – С. 32-35.

30. Герасимов І.Г., Зайцев І.А. До питання оцінки біологічного віку та функціонального стану організму // Пробл. старіння і довголіття. – 1995. – 5, № 3-4. – С. 271-279.

31. Горалюк В.С. Зростання і розвиток людини. К.: Здоров'я. – 2002. – 267 с.

32. Дедух Н.В., Дзерович Н.И., Бистрицька М.А. Дефіцит вітаміну D як фактор ризику падіння в осіб похилого віку // Біль. Суглоби. Хребет. – 2020. – 10(1). – С. 39-47.

33. Драпкіна О.М., Манджієва Б.А. Судинний вік. Механізми старіння судинної стінки. Методи оцінки судинного віку // Кардіоваскулярна терапія та профілактика. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74-82. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-74-82>.

34. Дюндікова В.А., Пленін А.Є. До питання оцінки біологічного віку організму за показниками окислювально-відновних процесів // Біохіміч. та фізіол. механізми старіння. – Мінськ. – 1979. – С. 144-149.

35. Єна Л.М., Ахаладзе М.Г., Токар А.В., Біла І.І. Порівняльний аналіз темпів старіння кримської, київської і західно-української популяцій на основі визначення біологічного віку // Пробл. старіння і довголіття. – 1999. – Т. 8, № 2. – С. 186-193.

36. Іванов Л.О. Клініко-фізіологічні особливості системи дихання у літньому та старечому віці: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Київ. – 1986. – 40 с.

37. Ісупов І.Б., Надежкіна Е.Ю., Філімонова О.С. Спосіб визначення біологічного віку людини за показниками форсованої спірометрії // Клінічна геронтологія. – 2014. – № 5-6. – С. 41-43.
38. Корабейніков Г., Адирхаєв С., Медвидчук К. Біологічний вік та фізична активність // Теорія і практика фізичного виховання і спорту. – 2007. – (1). – С. 60-63.
39. Коркушко О.В. Оцінка функціонального стану легеневої вентиляції та газообміну в літньому та старечому віці: Метод. – К. – 1992. – 22 с.
40. Коркушко О.В. Значимість респіраторних, гемодинамічних та тканинних факторів у розвитку гіпоксії в літньому та старечому віці // Пробл. старіння і довголіття. – 1998. – Т. 7, № 4. – С. 376-384.
41. Коркушко О.В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та стану ендотеліальної функції мікроциркуляторного судинного русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Пробл. старіння і довголіття. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35-52.
42. Коркушко О.В., Іванов Л.О. Гіпоксія та старіння. – Київ: Наук. думка, 1980. – 276 с.
43. Коркушко О.В., Калиновська О.Г., Молотков В.І. Передчасне старіння людини // Здоров'я. – 1979. – 191 с.
44. Коркушко О.В., Копчак О.О., Шатило В.Б., Бачинська Н.Ю. Метаболічний синдром та когнітивні порушення у хворих старшого віку з дисциркуляторною енцефалопатією // Успіхи геронтології. – 2015. – Т. 28, № 3. – С. 546-554.
45. Коркушко О.В., Котко Д.М. ІХС як фактор ризику передчасного старіння системи кровообігу // Прискорене старіння, зв'язок із віковою патологією. Тези доповідей наукової конференції (Київ, 13-15 жовтня 1992 р.). К. – 1992. – С. 88.
46. Коркушко О.В., Котко Д.М., Плачинда Ю.І. та ін. Підходи до визначення парціального функціонального віку деяких фізіологічних систем організму // Медико-біологічні та соціальні аспекти старіння. – Київ. – 1984. – С. 16-22.
47. Коркушко О.В., Писарук А.В., Луцик М.Ю. Добова варіабельність артеріального тиску у здорових людей та хворих з м'якою артеріальною

гіпертонією // Артеріальна гіпертензія і вік: Матеріали науково-практичної конференції (Київ, 13-14 жовтня 1998 р.). – К., 1998. – С. 48-51.

48. Коркушко О.В., Писарук А.В., Соловей Л.М. Функціональний вік системи зовнішнього дихання // Пробл. старіння і довголіття. – 1992. – 2, № 3. – С. 286-289.

49. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чижова В.П. Оцінка метаболічного віку людини за допомогою регресійного та нейромережного аналізу // Запорізький медичний журнал. – 2021. – 23(1). – С. 60-64.

50. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Барорефлекторне регулювання серцево-судинної системи при старінні // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2-3. – С. 5-19.

51. Коркушко О.В., Чеботарьов Д.Ф., Чеботарьов М.Д. Вікові зміни дихальної системи при старінні та їх роль у розвитку бронхо-легеневої патології // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – №5. – С. 35-41.

52. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Особливості перехідного процесу серцевого ритму при активній ортостатичній пробі у людей похилого та старечого віку // Фізіологія людини. – 1989. – Т. 15, № 4. – С. 29-34.

53. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ортостатичні реакції кровообігу та вегетативної регуляції у здорових людей різного віку // Фізіол. журн. – 1989. – Т. 36, № 1. – С. 3-8.

54. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Прискорене старіння та його профілактика // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т.13, № 4. – С. 153-158.

55. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Гирина О.Н. Зміни барорефлекторного регулювання серцево-судинної системи при старінні // Український кардіологічний журнал. – 1994. – № 5-6. – С. 10-15.

56. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Іщук В.А., Чижова В.П., Бондаренко О.В., Наскалова С.С., Леськів Р.І. Інсулінорезистентність як фактор прискореного старіння організму // Пробл. старіння і довголіття. – 2012. – Т 21, № 3. – С. 357-367.

57. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Аналіз вегетативної регуляції серцевого ритму на різних етапах індивідуального розвитку людини // Фізіологія людини. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31-39.

58. Крутько В.Н., Большаков А.М., Донцов В.І., Розенблат С.І., Смирнова Т.М. Комп'ютерна система “Діагностика старіння” // Тези доповідей VII Міжнародної науково-практичної конференції “Старий хворий. Якість життя” // Клінічна геронтологія. – 2002. – Т. 8, № 8. – С. 84.
59. Крутько В.Н., Донцов В.І., Подколзін А.А., Мегреладзе А.Г. Ефективність лінійної та нелінійної апроксимації у формулах визначення біологічного віку людини // Клін. геронтологія. – 2001. – 7, № 10. – С. 15-19.
60. Крутько В.Н., Донцов В.І., Захар'ящева О.В., Кузнецов І.А., Маміконова О.А., Пирву В.В. та ін. Біологічний вік як показник рівня здоров'я, старіння та екологічного благополуччя людини // Авіакосмічна та екологічна медицина. – 2014. – 48(3). – С. 12-19.
61. Крутько В.Н., Мамай А.В., Славін М.Б. Визначення біологічного віку на основі хронологічного та групи життєво важливих функціональних параметрів: Тези доповідей та повідом. конфер. “Старіння та довголіття: систем. та міждисциплінар. підходи”, 1997 // Цитологія. – 1997. – 39, 6. – С. 481-482.
62. Кульчицкий О.К., Ніжанковська О.В., Потапенко Р.І., Новікова С.Н. Особливості NO-синтазного та аргіназного шляхів перетворення L-аргініну в судинній стінці щурів різного віку // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №1. – С. 77-80.
63. Лишневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу у розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Київ. – 2004. – 47 с.
64. Ліщук В.А. Математична теорія кровообігу. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
65. Мінц А.Я., Дрюк Т.Л., Лисенюк В.П., Жук Є.В. Визначення індивідуального біологічного віку й оцінка ступеня старіння // Фізіологічний журнал. – 1984. – Т.30, №1. – С. 39-45.
66. Михайлов В.М. Варіабельність серцевого ритму. Досвід практичного застосування. – 2000. – 200 с.
67. Молекулярні біомаркери старіння для превентивної медицини / Москалев О.А. // Вісник відновлювальної медицини. – 2017. – С. 18-29.

68. Новосельцев В.Н., Яшин А.І., Новосельцева Ж.А. Оксидативний стрес: старіння та біологічний вік // Біологічний вік / За заг. ред. Л.М. Білозерової, 2000. – С. 68-69.

69. Офіцеров В.Н., Яковцев А.Ф., Загоруйко Г.В., Синельников Я.Р. Біологічний вік та вікова адаптація м'язових клітин серця // У кн.: Проблеми сучасної антропології. Мінськ, 1983. – С. 101-102.

70. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку / Коркушко О. В., Лішневська В. Ю., Дужак Г. В.; заявник і патентовласник Інститут геронтології АМН України. – № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002, Бюл. №5.

71. Пелипенко Л.Б., Єрошенко Г.А., Тумакова О.Б. Порівняльна характеристика просторової організації епітеліальних комплексів та судин гемомікроцир-куляторного русла в межах часточок підшлункової та привушних залоз людини // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – С. 204-206.

72. Писарук А.В. Амплітудно-частотна характеристика системи барорефлекторної регуляції серцевого ритму при старінні // Пробл. старіння і довголіття. – 1996. – № 1-2. – С. 41-44.

73. Писарук А.В. Кількісна оцінка ефективності барорефлекторної регуляції серцевого ритму при старінні // Пробл. старіння і довголіття. – 1998. – Т. 7, № 2. – С. 108-112.

74. Писарук А.В. Математичне моделювання системи барорефлекторного регулювання при старінні // Пробл. старіння і довголіття. – 1999. – № 2. – С. 136-143.

75. Писарук А.В. Варіабельність ритму серця та гомеостаз // Тези доповідей науково-практичного симпозиуму «Варіабельність серцевого ритму: від найсміливіших ідей до найпрактичнішого втілення». Вісник Харківського національного університету. – 2003. – № 581. – С. 75.

76. Писарук А.В. Варіабельність ритму серця при старінні: механізми змін // Матеріали I Міжнародної наукової конференції “Аналіз варіабельності ритму серця в клінічній практиці” (Київ, 24-25 жовтня 2002 р.). – Київ: ІВЦ “Алкон”, 2002. – С. 144-157.

77. Писарук А.В. Регуляторні ритми гемодинаміки: вікові зміни // Пробл. старіння і довголіття. – 2002.– Т. 11, № 1. – С. 3-11.
78. Писарук А.В., Кошель Н.М. Біологічний вік: методологія визначення // Журнал НАМН України. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 153-164.
<http://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-3-1>.
79. Писарук А.В., Лішневська В.Ю., Чеботарьова Ю.М., Леводо Д. Вегетативна регуляція гемодинаміки при ортостатичній дії у здорових та хворих похилого віку з ІХС // Укр. кардіолог. журн. – 2004. – № 5. – С. 21-25.
80. Писарук А.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Мехова Л.В. Модель метаболічного віку людини // Проблеми ендокринної патології. – 2021.– № 3. – С. 71-75.
81. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3-х томах. Том 1. Київ, 2004. – 480 с.
82. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3-х томах. – К., 2009. – С. 664.
83. Поворознюк В.В., Бінклі Н., Дзерович Н.І., Поворознюк Р.В. // Саркопенія. – К., 2016. – 180 с.
84. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. Українська версія FRAX: критерії діагностики й лікування остеопорозу. Біль. Суглоби. Хребет. – 2019. – 3(23). – С. 11-20. doi:
<http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000>.
85. Поворознюк В.В., Орлик Т.В. Біологічний вік жінок у постменопаузальному періоді з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини і вертебральним больовим синдромом // Вісник наукових досліджень. – 2015. – (1). – С. 38-41. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2015_1_12.
86. Поворознюк В.В., Ханс Д., Дзерович Н.І. Показник якості трабекулярної кісткової тканини в клінічній практиці // Біль. Суглоби. Хребет. – 2014. – 4 (16). – С. 14-22. http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost_2014_17_2_3.
87. Полюхов А.М., Кобзар І.В., Войтенко В.П. та ін. Інтегральний, кардіопульмональний і психологічний біологічний вік учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС// Пробл. старіння і довголіття. – 1995. – 5, № 3-4. – С. 244-251.

88. Решетюк А.Л. Формальний аналіз біологічного віку населення за даними смертності // Пробл. старіння і довголіття. – 1992. – 2, № 3. – С. 267-273.
89. Саркісов К.Г., Коркушко О.В., Ступіна О.С. та ін. Мікроциркуляція та гемореологія при старінні людини // Пробл. старіння і довголіття. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269-278.
90. Сильвон З.К. Порівняльна оцінка прямого та зворотного методів обчислення біологічного віку людини // Біохіміч. та фізіол. механізми старіння. – Мінськ. – 1979. – С. 159-163.
91. Соколов П.Н. Старечі зміни морфологічних ознак у жінок // Арх. біол. наук. – 1935. – Т. 39. – Вип. 2. – С. 421-425.
92. Ткачова О.Н., Прохорович Е.А., Шумбутова А.Ю., Адаменко А.Н. Порушення ліпідного обміну у жінок: принципи корекції у різних вікових групах // Серце. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 203-208.
93. Токар А.В., Войтенко В.П. Визначення біологічного віку: проблема й методи // Питання геронтології. – Київ, 1981. – Вип. 3. – С. 3-7.
94. Токар А.В., Пакін Ю.В. Аналіз смертності в лонгітудинальних спостереженнях як джерело оцінки інформативності ознак для визначення біологічного віку (методологічні аспекти досліджень) // Питання геронтології. – Київ, 1982. – Вип. 4. – С. 32-36.
95. Фединак Н. Біологічний вік і темп старіння людей різних вікових груп / Н. Фединак, Б. Мицкан // Молодіжний науковий вісник Східно-європейського національного університету імені Лесі Українки: Фізичне виховання і спорт. – 2013. – Вип. 12. – С. 45-50.
96. Фролькіс В.В. Старіння та хвороби // Посібник з геріатрії. – М: Медицина, 1982. – С. 12-25.
97. Фролькіс В.В. Старіння та вікова патологія // Журн. Акад. мед. наук України. – 1995. – 1, № 1. – С. 15-25.
98. Фролькіс В.В., Верхратський Н.С. Про зміну чутливості ефекторів до дії нервових та гуморальних подразників при старінні організму // ДАН. – 1963. – № 148. – С. 1228-1230.
99. Фролькіс В.В., Верхратський Н.С., Шевчук В.Г. Нервова регуляція функції серця при старінні // Фізіол. журн. – 1977. – № 63. – С. 1134-1143.

100. Халангот М.Д., Кравченко В.І, Писаренко Ю.М., Охріменко Н.В., Лерман Н.Г., Ковтун В.А. Дослідження поширеності цукрового діабету, порушеної регуляції глюкози та антропометричні фактори ризику їх розвитку в мешканців літнього віку сільської місцевості України. Попередні дані // Ендокринологія. – 2014. – 19 (2). – С. 119-125.

101. Чеботарьов Д.Ф., Вітте Н.К. Значення визначення біологічного віку в дослідженнях з фізіології та гігієни праці // У кн.: Питання гігієни праці та професійної патології у вугільній, гірничорудній та металургійній промисловості. – Київ, 1968. – С. 79-81.

102. Чеботарьов Д.Ф., Мінц А.Я. Біологічний (функціональний) вік людини // Посібник із геронтології. – М: Медицина, 1978. – С. 363-372.

103. Шахбазов В.Г., Григор'єва Н.Н., Колупаєва Т.В. Новий цито-біофізичний показник біологічного віку та фізіологічного стану організму людини // Фізіологія людини. – 1996. – Т. 22, № 6. – С. 71-75.

104. Шахбазов В.Г., Колупаєва Т.В. Вплив рухової активності на показник біологічного віку людини // Збірник тез та статей. – 1999. – С. 510-511.

105. Явелов І.С., Граціанський М.А., Зуйков Ю.А. Варіабельність ритму серця при гострих коронарних синдромах: значення для оцінки прогнозу захворювання // Кардіологія. – 1997. – № 3. – С. 74-81.

106. Abrikosova L. Ishemicheskaya bolezn' serdca [Ischemic heart disease]. М.: Centrpoligraf. – 2015. – 126 p.

107. Aeschbacher S., Schoen T., Dorig L., Kreuzmann R., Neuhauser C., Schmidt-Trucksass A. et al. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults // Ann Med. – 2017. – Vol. 49. – P. 32-41. <http://doi: 10.1080/07853890.2016>.

108. Agelink M.W., Malessa R., Baumann B., Majewski T., Akila F., Zeit T., Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate // Clin Auton Res. – 2001. – № 11. – P. 99-108. <http://doi: 10.1007/BF02322053>.

109. Akaike H. Information theory and an extension of maximum likelihood principle // In: Petrov B.N. and Csaki F., editors. 2nd International Symposium on Information Theory. 1971. Sep 2-8; Tsahkadsor, Armenia, USSR. Akademiai Kiado, Budapest. – 1973. – P. 267-281.

110. Alametsa J., Palomaki A. Comparison of local pulse wave velocity values acquired with EMFi sensor. *Fin Je He W.* – 2012. – Vol. 4, Issue 2. – P. 89-98.
111. Anstey K.J., Lord S.R., Smith G.A. Measuring human functional age: a review of empirical findings // *Exp Aging Res.* – 1996. – Vol. 22, Issue 3. – P. 245-266. <http://doi: 10.1080/03610739608254010>.
112. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / Dong Xu, Meng-Jiao Hu, Yan-Qiu Wang, Yuan-Lu Cui. *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, Issue 6. – P. 1123. <http://doi: 10.3390/molecules24061123>.
113. Aslan A., Vrabiescu A., Enachescu G. Assessment criteria for the biological age and the effectiveness of the eutrophic therapy // *Romanian J. Gerontol. Geriatr.* – 1983. – №1. – P. 13-23.
114. Aviv A., Chen W., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study // *Am J Epidemiol.* 2009. – 169(3). – P. 323-329. doi: 10.1093/aje/kwn338.
115. Aykroyd RG, Lucy D, Pollard AM, Solheim T. Technical note: regression analysis in adult age estimation // *Am J Phys Antropol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 259-265. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199710)104:2<259:AID-AJPA11>3.0.CO;2-Z.
116. Bae CY, Kang YG, Kim S. et al. Development of models for predicting biological age (BA) with physical, biochemical and hormonal parameters // *Arch Gerontol Geriatr.* – 2008. – Vol. 47. – Issue 2. – P. 253-265. doi: 10.1016/j.archger.2007.08.009. Epub 2007 Sep 24.
117. Bae CY, Kang YG, Piao MH, et al. Models for estimating the biological age of five organs using clinical biomarkers that are commonly measured in clinical practice settings // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 75. – Issue 3. – P. 253-260. doi: 10.1016/j.maturitas. 2013.04.008. Epub 2013 May 1.
118. Baek HJ., Cho CH., Cho J., Woo JM. Reliability of ultra-short-term analysis as a surrogate of standard 5-min analysis of heart rate variability // *Telemed J E Health.* – 2015. – Vol. 21. – P. 404-414. doi: 10.1089/tmj.2014.
119. Baggio G. Occurrence of chronic disease and their impact on physical disability over the whole spectrum of aging: from 65 to over 100 years of age // *Z. Gerontol. Geriatr.* – 1999. – № 32. – P. 420-424.

120. Bai X., Han L., Liu Q., et al. Evaluation of biological aging process – a population-based study of healthy people in China. // *Gerontology*. – 2010. – Vol. 56. Issue 2. – P. 129-140. doi: 10.1159/000262449. Epub 2009 Nov 26.
121. Baker G.T., Sprott R.L. Biomarkers of aging // *Exp. Gerontol.* – 1988. – № 23. – P. 223-239.
122. Balinsky W. Home Care. Current Problems and Future // San Francisco: Jossey-Bass Publishers. – 1994. – P. 1-15.
123. Bekaert, B.; Kamalandua, A.; Zapico, S.C.; Van De Voorde, W.; Decorte, R. Improved age determination of blood and teeth samples using a selected set of DNA methylation markers // *Epigenetics*. – 2015. – № 10. – P. 922-930. doi: org/10.1080/15592294.2015.1080413.
124. Belozeroва L.M. Biological age estimation using echocardiography // *Advances in Gerontology*. – 2006. – Vol. 19. – P. 90-92. PMID: 17152727.
125. Belskya D.W., Caspic A., Houtsc R., et al. Quantification of biological aging in young adults // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2015. – Vol. 30. – № 112. – P. 4104-4110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
126. Bengio Y. Practical recommendations for gradient-based training of deep architectures // *Neural Networks: Tricks of the Trade (second edition)*. – 2012. – P. 437-478.
127. Berenyiova A. Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension / A. Berenyiova, M. Drobna, M. Cebova et al. // *J Physiol Pharmacol*. – 2018. – Vol. 69(4). – P. 10-26.
128. Bigger J.T., Fleiss L.F., Steinman R.C., Rolnitzsky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1995. – N 91. – P. 1936-1943.
129. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – N 88. – P. 927-834.
130. Bjerregaard P. Premature beats in healthy subjects 40-79 years of age // *Eur. Heart J*. – 1982. – V. 3. – P. 123-125.

131. Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // *Science*. – 2015. – Vol. 350, Issue 6265. – P. 1193-1198. doi: 10.1126/ science.aab3389.
132. Blagosklonny M. From causes of aging to death from COVID-19 // *Aging*. – 2020. – № 12. – P. 11.
133. Blair H.C., Carrington J.L. Bone cell precursors and the pathophysiology of bone loss // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 244-249.
134. Bodretska L.A., Pizaruk A.V., Shatilo V.B., Antoniuk-Shcheglova I.A., Ivanov S.G. Method for determining the biological age of arteries // *Ageing and Longevity*. – 2022. – Vol. 3. Issue 3. – P. 86-91.
135. Borkan G.A., Norris A.H. Assessment of biological age using a profile of physical parameters. // *J Gerontol.* – 1980. – Vol. 35. Issue 2. – P. 177-184. doi: 10.1093/geronj/35.2.177.
136. Boskey A.L., Coleman R. Aging and Bone // *J Dent Res.* – 2010. – Vol. 89, Issue 12. – P. 1333-1348.
137. Bouissou C., Lacolley P., Dabire H., et al. Increased stiffness and cell-matrix interactions of abdominal aorta in two experimental nonhypertensive models: long-term chemically sympathectomized and sinoaortic denervated rats // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (3). – P. 652-658. doi: 10.1097/HJH.000000000000073.
138. Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A. et al. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives // *J Hypertens Suppl.* – 1992. – Vol. 10. Issue 6. – P. 87-91.
139. Braune S., Auer A., Schulte-Monting J., Schwerbrock S., Lucking C.H. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects // *Clin. Auton. Res.* – 1996. – Vol. 6. – P. 3-15.
140. Brink-Kjaer A., Mignot E., Helge B.D. Sorensen Predicting Age with Deep Neural Networks from Polysomnograms // 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC) – 2020. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176254.
141. Buljan K., Butkovic-Soldo B., Janculjak D. et al. Relationship between age and thickness of carotid arteries in a population without risk factors for atherosclerosis // *Coll Antr.* 2015. – Vol. 39, Issue 3. – P. 779-84.

142. Bulpitt C.J. Assessing biological age: practicality? // *Gerontology*. –1995. – Vol. 41. Issue 6. – P.315-321. doi: 10.1159/000213701.

143. Burkle A., Moreno-Villanueva M., Bernhard J. et al. MARK-AGE biomarkers of ageing // *Mech. Ageing Dev.* – 2015. – Vol. 151. – P. 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>.

144. Butler R.N., Sprott R., Warner H. et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2004. – Vol. 59. – Issue 6. – P. 560-B567. doi: 10.1093/gerona/59.6.b560.

145. Caballero F., Soulis G., Engchuan W., et al. Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 439-455. <https://doi: 10.1038/srep43955>.

146. Cardoso A.L., Fernandes A., Aguilar-Pimentel J.A. et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases // *Ageing Res. Rev.* – 2018. – №. 47. – P. 214-277.

147. Carrington J.L. Aging bone and cartilage: cross-cutting issues // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – (328). – P. 700-708.

148. Cauley JA. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2016. *Curr Opin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 29. Issue 2. – P. 150-156. doi: 10.1097/BOR.0000000000000365.

149. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucleic Acids Res.* – 2009. – Vol. 37. Issue 3. – P. 21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.

150. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30. Issue 10. – P. 47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.

151. Cermakova P., Ding J., Meirelles O., Reis J. et al. Carotid Intima-Media Thickness and Markers of Brain Health in a Biracial Middle-Aged Cohort: CARDIA Brain MRI Sub-study // *The Journals of Gerontology: Series A.* – 2020. – Vol. 75. Issue 2. – P. 380-386. doi.org/10.1093/gerona/glz039.

152. Cevenini E.; Invidia L.; Lescai F. et al. Human models of aging and longevity // *Expert Opinion on Biological Therapy.* – 2015. – Volume 8. Issue 9. – P. 1393-1405. <https://doi: 10.1517/14712598.8.9.1393>.

153. Change in Body Weight from Age 20 Years Is a Powerful Determinant of the Metabolic Syndrome / Lind L., Elmstehl S. et al. // *J. Metab Syndr Relat*

Disord. – 2017. – Volume 15. Issue 3. – P. 112-117. doi: 10.1089/met.2016.0121. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28339342.

154. Ching T.; Himmelstein D.S.; Beaulieu-Jones B.K.; Kalinin A.A. et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine // *J R Soc Interface*. – 2018. – Vol. 15. doi: 10.1098/rsif.2017.0387.

155. Chirinos J.A. Ventricular–arterial coupling: invasive and non-invasive assessment // *Artery research*. – 2013. – Vol. 7. Issue 1. – P. 2-14. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2012.12.002>.

156. Cho I.H., Park K.S., Lim C.J. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI) // *Mech Ageing Dev*. – 2010. – Vol. 131. Issue 2. – P. 69-78. doi: 10.1016/j.mad.2009.12.001. Epub 2009 Dec 11.

157. Chodzko-Zajko W. A Multivariate Approach to the Quantification of Physiological Status in Old Age // *Practical Handbook of Human Biological Age Determination* / Ed. A.K. Balin. - Boca Raton: CRC Press. – 1994. – P. 157-172.

158. Ciccone A.B., Siedlik J.A., Wecht J.M., Deckert J.A., Nguyen N.D., Weir J.P. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics // *Muscle Nerve*. – 2017. doi: 10.1002/mus.25573.

159. Clynes M.A., Harvey N.C., Curtis E.M., Fuggle N.R., Dennison E.M., Cooper C. The epidemiology of osteoporosis // *Br Med Bull*. – 2020. – №.15. – Vol.133. Issue 1. – P. 105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005.

160. Cole J.H., Franke K., Cherbuin N. Quantification of the Biological Age of the Brain Using Neuroimaging. *Biomarkers of Human Aging*. – 2019. – P. 293-328. ISBN 978-3-030-24970-0.

161. Collino S., Martin F.P., Karagounis L.G. et al. Musculoskeletal system in the old age and the demand for healthy ageing biomarker // *Mech Ageing Dev*. – 2013. – Vol.134. Issue 11-12. – P. 541-547. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.003.

162. Comfort A. Test-battery to measure ageing-rate in man // *The Lancet*. – 1969. – Vol. 294. Issue 7635. – P. 1411-1415.

163. Corino V.D., Matteucci M., Cravello L. et al. Long-term heart rate variability as a predictor of patient age // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2006. – Vol. 82. Issue 3. – P. 248-257.

164. Costa P., McCrae R. Functional Age: A Conceptual and Empirical Critique // Washington: US Government Printing Office. – 1980.
165. Costa P., McCrae R. Concepts of Functional or Biological Age: A Critical View // New York, NY: McGraw-Hill. – 1985.
166. Crowson C.S., Therneau T.M., Davis J.M. et al. Brief report: accelerated aging influences cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 10. № 65. – P. 2562-2566. doi: 10.1002/art.38071.
167. Crutchfield P. The Ethics of Anti-aging Clinical Trials // *Sci Eng Ethics.* – 2018. – Vol. 24. Issue 2. – P. 441-453.
168. Cunningham D.A., Rechnitzer P.A., Howard J.H., Donner A.P. Exercise training of men at retirement: a clinical trial // *J. Gerontol.* – 1987. – V. 42, N 1. – P. 17-23.
169. Curtis E.M., Dennison E.M., Cooper C. Harvey N.C. Osteoporosis in 2022: Care gaps to screening and personalised medicine // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2022. – 9. – P. 101754. doi: 10.1016/j.berh.2022.101754.
170. D'Agostino R.B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. Issue 6. – P 743-753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>.
171. Damon A. Predicting age from body surements and observations // *Aging Dev.* – 1972. – Vol. 3. – P. 169-176.
172. Danmei He, Lan Gao, Ying Yang, et al. Brachial ankle pulse wave velocity as a measurement for increased carotid intima media thickness: A comparison with carotid femoral pulse wave velocity in a Chinese community based cohort. // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2022. – Vol. 24. Issue 4. – P.409-417.
173. Dean W. Biological aging measurement // *J.Geronto-geriatrics.* – 1998. – Vol. 1. – № 1. – P. 64-85.
174. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects /Kuwabara M., Kuwabara R., Niwa K., Hisatome I. et al. // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. Issue 8. – P. 1011. doi: 10.3390/nu10081011.
175. Ding J., Kopchick J.J. Plasma biomarkers of mouse aging // *Age (Dordr).* – 2011. – Vol. 33. Issue 3. – P. 291-307. doi: 10.1007/s11357-010-9179-z. Epub 2010 Sep 15.

176. Dirken J.M. Functional Age of Industrial Workers // Wolters-Noordhoff Publishing, Grevninge, Sweden. – 1972. – P. 121.
177. Dogan M.S., Philibert D. Abstract: Methylomic aging as a window on lifestyle impact: Tobacco and alcohol alter the rate of biological aging // Presented at American Society of Human Genetics 2015 Annual Meeting. Baltimore, MD. – 2015.
178. Doyon A., Kracht D., Bayazit A.K. et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents // Hypertension. – 2013. – Vol. 62. – P. 550-556. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297.
179. Dubina T.L., Dyundikova V.A., Zhuk E.V. Biological age and its estimation. II. Assessment of biological age of albino rats by multiple regression analysis // Exp Gerontol. – 1983. – Vol 18. Issue 1. – P. 5-18. doi: 10.1016/0531-5565(83)90046-3.
180. Engelfriet P.M., Jansen E.H., Picavet H.S., Dolle M.E. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans // Epidemiol Rev. – 2013. – Vol. 35. – P. 132-151. doi: 10.1093/epirev/mxs011. Epub 2013 Feb 4.
181. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R., et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men // Aging (Albany NY). – 2008. – Vol. 1. Issue 1. – P. 81-88. doi: 10.18632/aging.100007.
182. Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, N 19. – P. 2149-2161.
183. Frolkis V.V. Regulation, adaptation and aging // Leningrad: Nauka. – 1970. – 432 p.
184. Fumiyoshi Kasagi; Michiko Yamada; Hideo Sasaki; Shoichiro Fujita. Biologic Score and Mortality Based on a 30-Year Mortality Follow-Up: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study // J Gerontol Biol Sci. – 2009. – Vol. 64. Issue 8. – P. 865-870. <https://doi:10.1093/gerona/ glp025>.
185. Furukawa T., Inoue M., Kajiya F., Inada H., Takasugi S. Assessment of biological age by multiple regression analysis // J Gerontol. – 1975. – Vol. 30. – Issue 4. – P. 422-434. doi: 10.1093/geronj/30.4.422.
186. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension // Molecular And Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 270. Issue 1- 2. – P. 147-155.

187. Georgiopoulos G.A., Lambrinou I., Athanasouli F., Armeni E., Rizos D., Kazani M., Karamanou M., Manios E., Augoulea A., Stellos K., Papamichael C., Stamatelopoulos K. Free androgen index as a predictor of blood pressure progression and accelerated vascular aging in menopause. – 2016. – Vol. 247. – P. 177-183.

188. Gevirtz R.N., Lehrer P.M., Schwartz M.S. Cardiorespiratory biofeedback. 4th ed // In: Schwartz M.S., Andrasik F., editors. Biofeedback: A Practitioner's Guide. New York: The Guilford Press. – 2016. – P. 196-213.

189. Gibbs W.W. Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature*. 2014-04-10. – Vol. 508. Issue 7495. – P. 168-170. doi:10.1038/508168a.

190. Glumer C. Jorgensen T., Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter 99study // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 2335-2340.

191. Goggins W.B., Woo J., Sham A., Ho S.C. Frailty index as a measure of biological age in a Chinese population // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 60, Issue 8. – P. 1046-1051.

192. Goltzman D. The Aging Skeleton // *Adv Exp Med Biol*. – 2019. – Vol. 1164. – P. 153-160. doi: 10.1007/978-3-030-22254-3_12.

193. Graham B., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2019. – Vol. 200. Issue 8. – P. 70-88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

194. Grillo A., Lonati A.M., Guida V., Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24-h blood pressure profiles. *European Heart Journal Suppl*. 2017. – 19(Suppl B). – P. 17-23. doi.org/10.1093/eurheartj/suw060.

195. Grossman P. Comment on heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting // *Front Psychol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 213. doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213.

196. Gubler E.V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes // *Leningrad. Medicine*. – 1978.

197. Guembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C., Toledo E., Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and

its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort // RIVANA Study Investigators. *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – N 22. – Vol. 19. Issue 1. – P. 195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6.

198. Guyton A.C., Coleman J.C., Granger H.G. Circulation: Overall regulation // *Ann. Rev. Physiol.* – 1972. – N 3. – P. 13-41.

199. Gyung-Mee Kim and Jong-Min Woo Determinants for Heart Rate Variability in a Normal Korean Population // Article in *Journal of Korean medical science*, October. – 2011.

200. Hald E.M., Lijfering W.M., Mathiesen E.B., et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34. Issue 1. – P. 226-230. doi: 10.1161/ATVBAHA. 113.302162.

201. Hamczyk M., Nevado R., Baretino A., et al. Biological Versus Chronological Aging // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. Issue 8. – P. 919–930. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062.

202. Han T., Lean M. Metabolic syndrome // *Medicine.* – 2015. – Vol. 43. Issue 2. – P. 80-87.

203. Harris S.E., Deary I.J., MacIntyre A., et al. The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 406. Issue 3. – P. 260-264. doi: 10.1016/j.neulet.2006.07.055.

204. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* – 1996. – V. 17. – P. 354-381.

205. Heikkinen E., Kiiskinen A., Kayhty B. Assessment of biological age // *Gerontologia.* – 1974. – №20. – P. 33-41.

206. Heiss C., Spyridopoulos I., Haendeler J. Interventions to slow cardiovascular aging: Dietary restriction, drugs and novel molecules // *Exp Gerontol.* – 2018. – Vol. 109. – P. 108-118.

207. Hershey D., Lee W. Entropy as Biological Marker in Human Aging // *Practical Handbook of Human Biological Age Determination* / Ed. A.K. Balin.- Boca Raton: CRC Press. – 1994. – P. 233-264.

208. Hickson LJ., Prata LL., Kirkland JL. et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease // *EBioMedicine*, 47. – 2019. – P. 446-456.
209. Higazi A.M., Mashaly M.M., Ebrashi E.I. et al. Interrelation of chronologic and biologic ages with some atherogenic factors // *J.Egypt. Med. Assoc.* – 1977. – 60. – N 5-6. – P. 397-410.
210. Hochschild R. Improving the precision of biological age determinations. Part 1: a new approach to calculating biological age // *Exp Gerontol.* – 1989. – Vol. 24. Issue 4. – P. 289-300. doi: 10.1016/0531-5565(89)90002-8.
211. Hochschild R. Improving the precision of biological age determinations. Part 2: automatic human tests, age norms and variability. *Exp Gerontol.* 1989; 24(4). – P. 301-316. doi: 10.1016/0531-5565(89)90003-x.
212. Hochschild R. The H-SCAN – an instrument for the automatic measurement of physiological markers of aging // *Intervention in the Aging Process, Part A* / Ed. Alan R. Liss, New York. – 1983. – P. 75.
213. Hochschild R. *Validating Biomarkers of Aging-Mathematical Approaches and Results of a 2462-Person Study.* Boca Raton: CRC Press; 1994.
214. Hollingsworth W. The Hiroshima Studies of Physiological Age: A Historical Note // *Practical Handbook of Human Biological Age Determination* / Ed. By Arthur K. Balin. – CRC Press. – 1994. – P. 15-20.
215. Hollingsworth JW., Hashizume A., Jablon S. Correlations between tests of aging in Hiroshima subjects – an attempt to define “physiologic age” // *Yale J Biol Med.* – 1965. – Vol. 38. Issue 1. – P. 11-26.
216. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 115. doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115.
217. Huikuri H.V., Pikkujamsa S.M., Airaksinen K.E.J., Ikaheimo M.J., Rantalan A.O., Kauma H., Lilja M., Kesaniemi A. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects // *Circulation.* – 1996. – V. 94. – P. 122-125.
218. Hussain, A.; Bhowmik, B.; do Vale Moreira, N.C. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 162. – P. 108142. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142.

219. Ikonomidis I., Vlastos D. Corrigendum to 'The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association' [Eur J Heart Fail 2019;21:402-424]. European journal of heart failure. – 2022. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2452>

220. Ingram DK. Key questions in developing biomarkers of aging // Exp Gerontol. – 1988. – Vol. 23. Issue 4–5. – P. 429-434. doi: 10.1016/0531-5565(88)90048-4.

221. Ito K., Colley T., Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 641-652.

222. Jagannathan R., Patel S.A., Ali M.K. Global updates on cardiovascular disease mortality trends and attribution of traditional risk factors // Curr Diab Rep. – 2019. – Vol. 19. – N 7. – P. 44.

223. Jakob F. Osteoporosis-Update 2021. Dtsch Med Wochenschr. German. – 2021. – Vol. 146. Issue 7. – P. 437-440. doi: 10.1055/a-1213-2245.

224. Jee H., Jeon BH., Kim YH. et al. Development and application of biological age prediction models with physical fitness and physiological components in Korean adults // Gerontology. – 2012. – Vol. 58. Issue 4. – P. 344-353. doi: 10.1159/000335738. Epub 2012 Mar 20.

225. Jee H., Park J. Selection of an optimal set of biomarkers and comparative analyses of biological age estimation models in Korean females // Arch Gerontol Geriatr. – 2017. – Vol. 70. – P. 84–91. doi: 10.1016/j.archger. 2017.01.005. Epub 2017 Jan 12.

226. Jia LP., Zhang WG., Jia RF., Zhang HL., Chen XM. Construction formula of biological age using the principal component analysis // Biomed Res Int. – 2016. – P. 4697017. doi: 10.1155/2016/4697017. Epub 2016 Dec 6.

227. Jia L., Zhang W., Chen X. Common methods of biological age estimation // Clin Interv Aging. – 2017. – Vol. 12. – P. 759-772. doi: 10.2147/CIA.S134921.

228. Jin J.M., Bai P., He W. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality // Front Public Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 152. doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152.

229. Johnson T.E. Recent results: biomarkers of aging. *Exp. Gerontol* // 2006. – Vol. 41. – P. 1243-1246.

230. Justice J.N., Ferrucci L., Newman A.B., Aroda V.R., Bahnson J.L., Divers J., et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup // *Gerosci.* – 2018. – Vol. 40. № 5-6. – P. 419-436.

231. Jylhävä J., Pedersen N.L., Hägg S. Biological Age Predictors // *EBioMedicine.* – 2017. – Vol. 21. – P. 29-36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.

232. Kamath, M.V., Fallen E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a non-invasive signature of cardiac autonomic function // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 1993. – Vol. 21. – P. 245-311.

233. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48. – P. 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>

234. Kanis J.A., Harvey N.C., Johansson H., Liu E., Vandenput L., Lorentzon M., Leslie W.D., McCloskey E.V. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? // *Aging Clin Exp Res.* – 2020. – Vol.32. Issue 2. – P. 187-196. doi: 10.1007/s40520-019-01432-y.

235. Karemaker J.M. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability // *Clinical autonomic disorders. Evaluation and management* / Ed. P. A. Low. – Boston etc.: Little Brown and Co. – 1993. – P. 315-330.

236. Katz D., Gavin M.C. Stable ischemic heart disease // *Ann Intern Med.* – 2019. – Vol. 171, N 3. – P. 17-32.

237. Khan SS., Singer BD., Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans // *Aging Cell.* – 2017. – Vol. 16. Issue 4. – P. 624-633.

238. Kilborn M., Barger A.C., Shannon D.C., Cohen R.J., Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248. – P. 151-155.

239. Kleiger R.E, Bosner M.S, Rottman J.N. Time-domain measurements of heart rate variability // *J. Ambul. Monit.* – 1993. – V. 6. – P. 1-8.

240. Kleiger R.E., Bigger J.T., Bosner M.S., Chung M., Cook J.R., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Fleiss J.L. Stability Over Time of Variables Measuring Heart Rate Variability // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – V. 68. – P. 626-630.

241. Klemra P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age // *Mech Ageing Dev.* – 2006. – Vol. 127. – P. 240-248. doi: 10.1016/j.mad.2005.10.004.

242. Klimova B., Novotny M., Kuca K. Anti-Aging Drugs – Prospect of Longer Life? // *Curr Med Chem.* – 2018. – Vol. 25. Issue 17. – P. 1946-1952.

243. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2016. – Vol. 64. – P. 288-310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.

244. Kondratiuk V.E. Effect of quercetin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with gout and essential hypertension / V.E. Kondratiuk . Y.P. Synytsia // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71, № 8. – P. 1554-1559.

245. Korkushko O.V., Pisaruk A.V., Chyzhova V.P. Estimation of human metabolic age using regression and neural network analysis // *Zaporozhye medical journal.* – 2021. – Vol. 23, N 1. – P. 60-64. doi: 10.14739/2310-1210.2021.1.224883

246. Korkushko O.V., Kaukenas J. Changes in heart rhythm power spectrum during human aging // *Ageing.* – 1991. – V. 3, N 2. – P. 177-179.

247. Korkushko O.V., Khavynson V.Kh, Shatylo V.B., Antoniuk-Scheglova Y.A. Peptydnyj heroprotektor yz epyfyza zamedliaet uskorennoe starenne pozhylykh liudej: rezul'taty 15-letneho nabliudenyia // *Biulleten' eksperym. byol.y medytsyny.* – 2011. – Vol. 151, N 3. – P. 343-348.

248. Korkushko O.V., Ishchuk V.O., Shatylo V.B., Chyzhova V.P. Insulin resistance and physical performance in middle age and elderly people // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* – 2012. – V. 3, N 1. – P. 1-8.

249. Korkushko O.V., Shatilo V.B. Premature Ageing and Its Prevention. *Bukovyns'kyj medychnyj visnyk.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 153-158.

250. Kuk J.L., Ardern C.I. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk // *Diabetes care.* – 2010. – T. 33. – №. 11. – C. 2457-2461.

251. Kroll J., Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age // *Biogerontology*. – 2000. – Vol. 1, N 4. – P. 363-368. doi: 0.1023/A:1026594602252.

252. Krut'ko V.N., Smirnova T.M., Dontsov V.I., Borisov S.E. Diagnosing aging: I. Problem of reliability of linear regression models of biological age // *Human Physiol*. 2001. – Vol. 27. – P. 725-731.

253. Krutko V.N., Dontsov V.I., Zakharayshcheva O.V. et al. Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being // *Aerospace and Environmental Medicine*. – 2014. – Vol. 48, N 3.– P. 12-19. PMID: 25163333.

254. Kuch B., Hense H.W., Sinnreich R., Kark J.D., von Eckardstein A., Sapoznikov D., Bolte H.D. Determinants of short-period heart rate variability in the general population // *Cardiology*. – 2001. – Vol. 95. – P. 131-138. doi: 10.1159/000047359.

255. Kulminski A., Akushevich I., Manton K. Modeling nonlinear effects in longitudinal survival data: Implications for the physiological dynamics of biological systems // *Front Biosci*. – 2004. – Vol. 1, Issue 9. – P. 481-493.

256. Kumari K., Yadav S. Linear regression analysis study // *Journal of the practice of Cardiovascular Sciences*. – 2018. – Vol. 4. – P. 33-36. doi: 10.4103/jpcs.jpcs_8_18.

257. Laborde S., Mosley E., Thayer J.F. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting // *Front Psychol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 213. doi:10.3389/fpsyg.2017.00213.

258. Lahav Y., Epstein Y., Kedem R., Schermann H. A novel body circumferences-based estimation of percentage body fat // *Br J Nutr*. – 2018. – Vol. 119. Issue 6. – P. 720-725.

259. Laitinen T., Hartikainen J., Vanninen E. et al. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects // *Am. J. Cardiol*. – 1998. – Vol. 84, N 2. – P. 576-583.

260. Lakatta E.G. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? // *J Mol Cell Cardiol*. – 2015. – Vol. 83. – P. 1–7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.005.

261. Lara J., Cooper R., Nissan J. et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 222. doi: 10.1186/s12916-015-0470-9.

262. Lauc G., Sinclair D. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity // *Aging.* – 2020. – Vol. 12. – P. 6490-6491. doi.org/10.18632/aging.103052

263. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.

264. Leonardsen Esten H., Peng Han, Kaufmann Tobias, Agartz Ingrid et al. Deep neural networks learn general and clinically relevant representations of the ageing brain. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.29.21265645>

265. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: a review of clinical data in China // *Mech Ageing Dev.* – 2020. – Vol. 188. – P. 111255. doi.org/10.1016/j.mad.2020.111255.

266. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68. Issue 6. – P. 667-674. doi: 10.1093/gerona/gls233.

267. Levine M.E., Crimmins E.M. Evidence of accelerated aging among African Americans and its implications for mortality // *Soc Sci Med.* – 2014. – Vol. 118. – P. 27-32.

268. Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E., Simpson R.J., Sorlie P., Heiss G. Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of rate variability – the ARIC study // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – V. 76. – P. 906-912.

269. Linpei J., Weiguang Z., Xiangmei C. Common methods of biological age estimation // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 759-772. doi: 10.2147/CIA.S134921.

270. Lucini D., Pagani M., Mela G.S., Malliani A. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects // *Clinical Science* – 1994. – V. 86. – P. 547-556.

271. Maillard P., Mitchell G.F., Himali J.J. et al. Effects of arterial stiffness on brain integrity in young adults from the Framingham Heart study. *Stroke.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1030-1036. doi:10.1161/strokeaha.116.012949.

272. Majkic-Singh N. What is a biomarker? From its discovery to clinical application // *J Med Biochem.* – 2011. – Vol. 30. – P. 186-192.

273. Malaya L.T. Microcirculation in cardiology // “High school”. – 1977. – 232 c.

274. Malavolta M., Pierpaoli E., Giacconi R. et al. Pleiotropic Effects of Tocotrienols and Quercetin on Cellular Senescence: Introducing the Perspective of Senolytic Effects of Phytochemicals // *Curr Drug Targets.* – 2016. – Vol. 17. Issue. 4. – P. 447-59.

275. Malkin I., Kalichman L., Kobylansky E. Heritability of a skeletal biomarker of biological aging // *Biogerontology.* – 2007. – Vol. 8. Issue 6. – P. 627-637. doi: 10.1007/s10522-007-9104-8. Epub 2007 Jun 23.

276. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 482-492.

277. Malliani A., Pagani R., Furlan S. et al. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 4143-4145.

278. Malliani A., Swynghedauw B. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-frequency-domain method // *Circulation* – 1997. – Vol. 96. – P. 3521-3526.

279. Mamoshina P., Polina M., Armando V., Evgeny P., Alex Z. Applications of Deep Learning in Biomedicine // *Mol. Pharm. Internet.* – 2016. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00982.

280. Mamoshina P., Kochetov K., Putin E., Cortese F., Aliper A., Lee W.S. et al. Population-specific biomarkers of human ageing: a big data study using South Korean, Canadian and Eastern European patient populations // *J Gerontol Ser A.* – 2018. – 1. – P. 1-9. [https://doi.org/ 10.1093/gerona/gly005](https://doi.org/10.1093/gerona/gly005).

281. Mamoshina P., Vieira A., Putin E., Zhavoronkov A. Applications of deep learning in biomedicine // *Mol Pharm.* – 2016. – Vol. 13. – P. 1445-1454. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00982.

282. Marigliano V. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old // *International J. Cardiology.* – 1998. – Vol. 63, N 1. – P. 53-61.

283. Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C., et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2338-2350. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.

284. McAuley K.A. Diagnosing insulin resistance in the general population / K.A. McAuley, S.M. Williams, J.I. Mann, R.J. Walker, N.J. Lewis-Barned, L.A. Temple, A.W. Duncan // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – №3. – P. 460-464.

285. McClearn G.E. Biomarkers of age and aging // *Exp Gerontol.* – 1997. – Vol. 32, Issue 1-2. – P. 87-94. doi: 10.1016/s0531-5565(96)00067-8.

286. McCraty R., Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity and health risk // *Glob Adv Health Med.* – 2015. – Vol. 4. – P. 46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.

287. McCrory C., Fiorito G., McLoughlin S., Polidoro S., Cheallaigh C.N., Bourke N., Karisola P., Alenius H., Vineis P., Layte R., Kenny R.A. Epigenetic clocks and allostatic load reveal potential sex-specific drivers of biological aging // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2020. – Vol. 14, Issue 75. – Suppl. 3. – P. 495-503.

288. McCulloch W., Pitts W. Logical Calculation of Ideas inherent in Nervous Activity // *Mathematical Biophysics Bulletin* 5. – 1943. – P. 115-133.

289. Mechanistic insights into the effects of quercetin and/or GLP-1 analogue liraglutide on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats /H.H. Gaballah, S.S. Zakaria, S.E. Mwafy et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Vol. 92. – P. 331-339. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.086.

290. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in COVID-19 // *N Engl J Med.* – 2020. doi.org/10.1056/NEJMoa2007621.

291. Meltzer S. Die Irradiationen des Schluckcentrums und ihre allgemeine Bedeutung // *Arch. Physiol.* – 1883. – N 3. – P. 209-238.

292. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future / Lemieux I., Despres J.P. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 14. Issue 12. Suppl. 11. – P. 3501. doi: 10.3390/nu12113501.

293. Milei J., Ottaviani G., Lavezzi A.M. et al. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions // *Can J Cardiol.* – 2008. – Vol. 24. Issue 2. – P. 137-141. doi: 10.1016/S0828-282X(08)70570-1.
294. Miller R.A. Biomarkers of aging // *Sci Aging Knowledge Environ.* – 2001. – Vol. 1. doi: 10.1126/sageke.2001.1.pe2 PMID: 14602951.
295. Mitnitski A.B., Graham J.E., Mogilner A.J., Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age // *BMC Geriatr.* – 2002. – Vol. 2. – P. 1. doi: 10.1186/1471-2318-2-1.
296. Moffitt T.E., Cohen A.A., Corcoran D.L., Levine M.E., Prinz J.A. et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same the same thing? // *Am J Epidemiol.* – 2018. – Vol. 187, Issue 6. – P. 1220-1230.
297. Mongelli A., Barbi V., Zamperla M. et al. Evidence for Biological Age Acceleration and Telomere Shortening in COVID-19 Survivors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, Issue 11. – P. 6151. doi.org/10.3390/ijms22116151.
298. Montano N., Gneccchi Ruscone T., Porta A. et al. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons inved in the regulation of cardiovascular system // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1996. – Vol. 57, N 1/2. – P. 116-122.
299. Montano N., Gneccchi T., Ruscone A. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 1826-1831.
300. Montavon G., Samek W., Мӱller K-R. Methods for interpreting and understanding deep neural networks // *Digital Signal Processing.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1-15.
301. Mooradian A.D. Biomarkers of aging: do we know what to look for? // *J Gerontol.* – 1990. – Vol. 45, Issue 6. – P. 183-186. doi: 10.1093/geronj /45.6.B183.
302. Moreno-Villanuevaa M., Caprib M., Breusingc N. et al. MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort // *Mech. Ageing Dev.* – 2015. – Vol. 151. – P. 18-25. doi: 10.1016/ j. mad. 2015.03.007
303. Morgan E.L. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? // *Journals of*

Gerontology: Biological Sciences Cite journal as: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2013. – Vol. 68, Issue 6. – P. 667-674. doi:10.1093/gerona/gls233.

304. Morgan R.F. The Adult Growth Examination Adult Body Age Test Manual // International Association of Applied Psychology. Division of Gerontological Psychology, Fresno, CA. – 1986. – P. 85.

305. Morrow D.A., de Lemos J.A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers // Circulation. – 2007. – Vol. 115. Issue 8. – P. 949–952. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110.

306. Moss D., Shaffer F. The application of heart rate variability biofeedback to medical and mental health disorders // Biofeedback. – 2017. – Vol. 45. – P. 2-8. doi: 10.5298/1081-5937-45.1.03.

307. Murabito J.M., Zhao Q., Larson M.G., Rong J., Lin H., Benjamin E.J. et al. Measures of biologic age in a community sample predict mortality and age-related disease: the Framingham offspring study // J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. – 2018. – Vol. 73. – P. 757-762. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx144>.

308. Murray I.M. Assessment of physiologic age by combination of several criteria - vision, hearing, blood pressure and muscle force // G.Gerontol. – 1951. – P. 120-128.

309. Na Wu, Haibin L.V. Observation of the Clinical Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in Hypertensive Patients under Microscope Images // Journal of Sensors. – 2021. – P. 1-14.

310. Nag A.V, Callister R., Johnson D.G. et al. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 498-503.

311. Nakamura E., Lane M.A., Roth G.S., Cutler R.G., Ingram D.K. Evaluating measures of hematology and blood chemistry in male rhesus monkeys as biomarkers of aging // Exp Gerontol. – 1994. – Vol. 29, Issue 2. – P. 151-177. doi: 10.1016/0531-5565(94)90048-5.

312. Nakamura E., Lane M.A., Roth G.S., Ingram D.K. A strategy for identifying biomarkers of aging: further evaluation of hematology and blood chemistry data from a calorie restriction study in rhesus monkeys // Exp Gerontol. – 1998. – Vol. 33, Issue 5. – P. 421-443. doi: 10.1016/s0531-5565(97)00134-4.

313. Nakamura E., Miyao K., Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis // *Mech Ageing Dev.* – 1988. – Vol. 46, Issue 1-3. – P. 1-18. doi: 10.1016/0047-6374(88)90109-1.
314. Nakamura E., Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2007. – Vol. 62, Issue 10. – P. 1096-1105. doi: 10.1093/gerona/62.10.1096.
315. Nakamura E., Miyao K. Further evaluation of the basic nature of the human biological aging process based on a factor analysis of age-related physiological variables. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2003. – Vol. 58, Issue 3. – P. 196-204. doi: 10.1093/gerona/58.3.b196.
316. Nakamura E., Moritani T., Kanetaka A. Biological age versus physical fitness age. // *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* – 1989. – Vol. 58 (7). – P. 778-785. doi: 10.1007/BF00637391.
317. Nakamura E., Moritani T., Kanetaka A. Biological age versus physical fitness age in women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* – 1990. – Vol. 61 (3-4). – P. 202-208. doi: 10.1007/BF00357600.
318. Nakamura E. The assessment of physiological age based upon a principal component analysis of various physiological variables // *J Kyoto Pref Univ Med.* – 1985. – Vol. 94. – P. 757-769.
319. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 3-10. doi:10.1161/hypertensionaha.109.129114.
320. Nilsson P.M. Early vascular ageing - a concept in development. *European Endocrinology.* – 2015. – Vol. 11(1). – P. 26-31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26.
321. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 547-552. doi: doi.org/10.2147/VHRM.S1094.
322. Nowbar A.N., Howard J.P., Finegold J.A. 2014 global geographic analysis of mortality from ischemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organization and United Nations // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 174, N 2. – P. 293-298.
323. Nunan D., Sandercock G.R.H., Brodie D.A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2010.

324. Odden M.C., Shlipak M.G., Whitson H.E. Risk factors for cardiovascular disease across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237, N 1. – P. 336-342.
325. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2021. doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3.
326. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W., Karamanis D. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the bronx, new york // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 108. – P. 154262. doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262.
327. Park J., Cho B., Kwon H., Lee C. Developing a biological age assessment equation using principal component analysis and clinical biomarkers of aging in Korean men // *Arch Gerontol Geriatr*. – 2009. – Vol. 49 (1). – P. 7-12. doi: 10.1016/j.archger.2008.04.003.
328. Park S.B., Lee B.C., Jeong K.S. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans // *Int J Neurosci*. – 2007. – Vol. 117. – P. 1707-1717. doi: 10.1080/00207450601050097.
329. Parker D.C., Bartlett B.N., Cohen H.J., Fillenbaum G., Huebner J.L. Association of blood chemistry quantifications of biological aging with disability and mortality in older adults // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2019. – Vol. 75, N 9. – P. 1671-1679.
330. Pietschmann P., Rauner M., Sipor W. et al. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease: a mini-review // *Gerontology*. – 2009. – Vol. 55, N 1. – P. 3-12.
331. Pisaruk A.V. A simple method for correction of the systematic error in calculating biological age by the multiple regression equation // *Aging and longevity*. – 2021. – Vol. 2, № 1. – P. 11-16. doi: 10.47855/jal9020-2021-1-2.
332. Pisaruk A.V., Mekhova L.V., Antoniuk-Shcheglova I.A., Pisaruk L.V., Koshel N.M., Ivanov S.G. Estimating biological age of the autonomic regulation cardio-vascular system // *Ageing and longevity*. – 2022. – Vol. 3, N 1. – P. 1-7. doi: 10.47855/jal9020-2022-1.

333. Pisaruk A.V., Shatilo V.B., Antonyuk-Scheglova I.A., Naskalova S.S. Express diagnostics of accelerated human aging using the questionnaire // *Aging and longevity*. – 2020. – Vol. 2. – P. 82-88. [dx.doi.org/10.47855/jaI9020-2020-2-4](https://doi.org/10.47855/jaI9020-2020-2-4).
334. Polak J.F., Sacco R.L., Post W.S. et al. Incident stroke is associated with common carotid artery diameter and not common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, N 5. – P. 1442-1446. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
335. Pomeranz B., Macaulay J., Caudill A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248. – P. 151-153.
336. Promislow D.E. A geroscience perspective on COVID-19 mortality // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2020. doi.org/10.1093/gerona/glaa09.
337. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, N 5. – P. 1021-1030. doi: 10.18632/aging.100968.
338. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice /S-M. Jeong, M-J. Kang, H-N. Choi et al. // *Nutr. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 201-207. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201.
339. Ramírez J., Górriz J.M., Ortiz A., Cole J.H., Dyrba M. Deep Learning in Aging Neuroscience // *Frontiers in Neuroinformatics*. – 2020. – Vol. 14. – P. 573974. <https://doi.org/10.3389/fninf.2020.573974>.
340. Reardon M., Malik M. Changes in heart rate variability with age // *Pacing & Clinical Electrophysiology*. – 1996. – V. 19, N 11. – Pt. 2. – P. 1863-1866.
341. Redheuil A., Yu W.C., Mousseaux E. et al. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – 58 (12). – P. 1262-1270. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.012.
342. Reshetyuk A.L., Polyakov O.A, Korobeinikov G.V. Determination of functional age and rates of human aging. Methodical recommendations, 1996.
343. Ries W. Problems associated with biological age // *Exp Gerontol*. – 1974. – Vol. 9 (3). – P. 145-149. doi: 10.1016/0531-5565(74)90044-8.

344. Ringel R.L., Chodzko-Zajko W.J. Vocal indices of biological age // *J Voice*. – 1987. – Vol. 1. – P. 31-37.
345. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases // *Curr Aging Sci*. – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 161-167. doi: 10.2174/1874609808666150122153151. PMID: 25612739.
346. Robbins L. Historical Comments // *Practical Handbook of Human Biological Age Determination* / Ed. A.K. Balin. – Boca Raton: CRC Press, 1994. – P. 49-51.
347. Rodgers J.L, Jones J., Bolleddu S.I. Cardiovascular risks associated with gender and aging // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2019. – Vol. 6, N 2. – P. 19.
348. Roos C.M. Zhang B., Palmer A.K. et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice // *Aging Cell*. – 2016. – P. 10. doi: 10.1111/accel.12458.
349. Ruiz-Torres A. The Physiological Aging of Human Populations: Estimation Methods for Comparative Analysis // *Practical Handbook of Human Biological Age Determination* / Ed. A.K. Balin. – Boca Raton: CRC Press. – 1994. – P. 145-156.
350. Saccon T.D., Nagpal R., Yadav H. et al. Senolytic Combination of Dasatinib and Quercetin Alleviates Intestinal Senescence and Inflammation and Modulates the Gut Microbiome in Aged Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2021. – Vol. 13, Issue 76(11). – P. 1895-1905. doi: 10.1093/gerona/glab002. PMID: 33406219; PMCID: PMC8514064.
351. Safar M.E., O'Rourke M.F., Frohlich E.D. Blood pressure and arterial wall mechanics in cardiovascular disease // London: Springer-Verlag. – 2014. doi: 10.1007/978-1-4471-5198-2.
352. Salthouse T.A. Aging and measures of processing speed // *Biol. Psychol.* – 2000. – Vol. 54, Issue 1-3. – P. 35-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035219/> doi: 10.1016/s0301-0511(00)00052-1.
353. Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? // *Epidemiol Rev*. – 2013. – Vol. 35. – P. 112-131. doi: 10.1093/epirev/mxs008.
354. Saul J.P., Rea R.F., Eckberg D.L. et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258. – P. H713-H721.

355. Seals D., Chase P. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control // *J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 66. – P. 1886-1895.
356. Seals D.R. Aging and vascular endothelial function in humans / D.R. Seals, K. L. Jablonski, A.J. Donato // *Clin Sci (Lond).* – 2011. – Vol. 120(9). – P. 357-375.
357. Sebastian I.P., Thyagarajan B., Sun F., Schupf N., Newman A.B., Montano M. et al. Biomarker signatures of aging // *Aging Cell.* – 2017. – Vol. 16. – P. 329-338. <https://doi.org/10.1111/ace1.12557>.
358. Sebastiani P., Bae H., Sun F.X., Andersen S.L., Daw E.W., Malovini A. et al. Metaanalysis of genetic variants associated with human exceptional longevity // *Aging (Albany NY).* – 2013. – Vol. 5(9). – P. 653-659.
359. Shannon D.C., Carley D.W., Benson H. Aging of modulation of heart rate // *American J. Physiology.* – 1987. – Vol. 253, N. 4. – P. H874-H877.
360. Shatilo V.B., Naskalova S.S., Pizaruk A.V., Antoniuk-Shcheglova I.A., Bondarenko O.V. Estimating functional age of the respiratory system // *Ageing and Longevity.* – 2022. – Vol. 3(3). – P. 71-76.
361. Simm A, Johnson TE. Biomarkers of ageing: a challenge for the future // *Exp Gerontol.* – 2010. – Vol. 45(10). – P. 731-732. doi: 10.1016/j.exger.2010.08.006 PMID: 20727403.
362. Simpson D.M., Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons // *J. Geront.* – 1988. – Vol. 43. – P. 21-24.
363. Singha B., Krishana K., Kaura K., Kanchanb T. Stature estimation from different combinations of foot measurements using linear and multiple regression analysis in a North Indian male population // *Journal of Forensic and Legal Medicine.* – 2019. – Vol. 62. – P. 25-33. doi.org/10.1016/j.jflm.2018.12.007.
364. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions // *Exp. Gerontol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 2-4. doi: 10.1016/j.exger.2009.07.008.
365. Srinivasan P. Anti-diabetic activity of quercetin extracted from *Phyllanthus emblica* L. fruit: In silico and in vivo approaches / P. Srinivasan, S. Vijayakumar, M. Palani // *J. Pharm. Anal.* – 2018. – Vol. 8. – P. 109-118.

366. Srivastava N., Hinton G., Krizhevsky A., Salakhutdinov R. Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting // Journal of Machine Learning Research. – 2014. – Vol. 5. – P. 1929-1958.

367. Steffener J., Habeck C., O'Shea D. et al. Differences between chronological and brain age are related to education and self -reported physical activity // Neurobiology of Aging. – 2016. – Vol. 40. – P. 138-144.

368. Suominen H. Effects of physical training in middle-aged and elderly people with special regard to skeletal muscle connective tissue and functional aging // Physical Education and Health 11 / Ed. University of Jyväskylä, Finland. – 1978. – P. 45-52.

369. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. // Eur. Heart J.: journal. – 1996. – T. 17. – P. 354-381.

370. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, Issue 1. – P. 88-136.

371. Teynor A., Caviezel S., Dratva J. et al. An automated, interactive analysis system for ultrasound sequences of the common carotid artery // Ultrasound Med Biol. – 2012. – Vol. 38(8) – P. 1440-1450. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.015.

372. The effects of gender and age on associations between blood lipid levels and obesity in Danish men and women aged 35-65 years /B L Heitmann // Clin Epidemiol. – 1992.– Vol. 45 (7). – P. 693-702. doi: 10.1016/0895-4356(92)90046-p.

373. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K. B. Filion, J. Genest et al. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 14. – P. 1113-1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.

374. The role of lipids in aging-related metabolic changes /de Diego I., Peleg S., Fuchs B. // *Chem Phys Lipids*. – 2019. – Vol. 222. – P. 59-69. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2019.05.005. Epub 2019 May 29. PMID: 31152691.

375. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – P. 1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

376. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88-136.

377. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / Rahul V. Patel, Bhupendra M. Mistry, Surendra K. Shinde, Riyaz Syed, Vijay Singh, Han-Seung Shin // *Eur J Med Chem*. – 2018. – Vol. 15, Issue 155. – P. 889-904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053.

378. Tsuji H., Venditti F.J., Jr Manders E.S., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L., Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort // *The Framingham Heart Study. Circulation*. – 1994. – 90. – P. 878-883. doi: 10.1161/01.cir.90.2.878.

379. Tsuji H., Venditti F.J., Jr Manders E.S., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L., Levy D. Determinants of heart rate variability // *J Am Coll Cardiol*. – 1996. – Vol. 28. – P. 1539-1546. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00342-7.

380. Vaiserman A., Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front. Genet*. – 2021. – Vol. 11. – P. 630186. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>.

381. Valensi P. Pathogenic role of hyperinsulinism in macroangiopathy. Epidemiological data / P. Valensi // *Presse Med*. – 1992. – Vol. 21, № 28. – P. 1307-1311.

382. Vasto S., Scapagnini G., Bulati M. et al. Biomarkers of aging // *Front Biosci*. – 2010. – Vol. 2. – P. 93.

383. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a

systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (15). – P. 1865-1871. doi:10.1093/eurheartj/ehq024.

384. Voitenko V.P, Tokar A.V. The assessment of biological age and sex differences of human aging // *Exp Aging Res.* – 1983. – Vol. 9 (4). – P. 239-244. doi: 10.1080/03610738308258458.

385. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases // *Curr. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 197-203. doi: 10.2174/1566524053586545.

386. Warzecha M., Czerwinski E., Amarowicz J., Berwecka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice - Review. *Ortop Traumatol Rehabil.* – 2018. – Vol. 31, Issue 20 (5). – P. 347-359. doi: 10.5604/01.3001.0012.7281.

387. Wassan Jyotsna Talreja, Zheng Huiru, Wang Haiying. Role of Deep Learning in Predicting Aging-Related Diseases: A Scoping Review // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (11). – P. 2924. doi: 10.3390/cells10112924.

388. Weber M.A. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. / *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, Issue 1. – P. 14-26. doi: 10.1111/jch.12237.

389. Webster I.W., Logie A.R. A relations between functional age and health status female subjects // *J.Gerontol.* – 1980. – Vol. 31. – P. 546-551.

390. Weidner CI, Lin Q, Koch CM, et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites // *Genome Biol.* – 2014. – Vol. 15 (2). – P. R24. doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r24.

391. WHO CVD Risk Chart Working Group (2019) World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions // *Lancet Glob Health.* – Vol. 7, N 10. – P. 1332-1345.

392. Williams B., Lacy P.S. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (8). – P. 705-713. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.088.

393. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet]. Geneva: WHO Press. – 2006. https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/

394. Xia X., Chen W., McDermott J. et al. Molecular and phenotypic biomarkers of aging: Version 1. – 2017. – Vol. 6. – P. 860. [https://doi: 10.12688/f1000research.10692.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1)
395. Yiannoutsos A., Levy B.I., Safar M.E. et al. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 216-224. doi:10.1097/HJH.000000000000021.
396. Zhang W.G., Bai X.J., Sun X.F. et al. Construction of an integral formula of biological age for a healthy Chinese population using principle component analysis. *J Nutr Health Aging.* – 2014. – Vol. 18, Issue 2. – P. 137-142. doi: 10.1007/s12603-013-0345-8.
397. Zhang W.G., Linpei J., Jie M. et al. Peripheral blood leukocyte telomere length is associated with age but not renal function: a cross-sectional follow-up study // *J Nutr Health Aging.* – 2017. doi: 10.1007/s12603-017-0905-4.
398. Zhang W.G., Wang Y., Hou K. et al. A correlation study of telomere length in peripheral blood leukocytes and kidney function with age // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 11, Issue 6. – P. 4359-4364. doi: 10.3892/mmr.2015.3292.
399. Zhang W.G., Zhu S.Y., Bai X.J. et al. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation // *Age (Dordr).* – 2014. – Vol. 36, Issue 3. – P. 9639. doi: 10.1007/s11357-014-9639-y.
400. Zhang J., Wu J., Sun X. et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: a metaanalysis // *Epidemiol Infect.* – 2020. – Vol. 148. – P. e106. doi.org/10.1017/S095026882000117X.
401. Zhou X., Ma Z., Zhang L., Zhou S., Wang J., Wang B. et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Psychosom Res.* – 2016. – Vol. 89. – P. 20–25. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.004.
402. Zubakov D., Liu F., van Zelm M.C. et al. Estimating human age from T-cell DNA rearrangements // *Curr Biol.* – 2010. – Vol. 20, Issue 22. – P. 970-971. doi: 10.1016/j.cub.2010.10.022.