

УДК 612.017.1+612.014.1-064

## БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ КАК МЕТОД СИСТЕМНОЙ ОЦЕНКИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

© 2015 г. В. И. Донцов, В. Н. Крутько

*Институт системного анализа РАН  
117312, Москва, пр. 60-летия Октября, 9  
E-mail: dontsovvi@mail.ru*

Поступила в редакцию 07.04.2014 г.  
Окончательный вариант получен 30.12.2014 г.

Старение является общим свойством живых и неживых систем как накапливающиеся с возрастом нарушения структуры системы. Единственной причиной старения живой системы при наличии ее обновления является недостаточность обновления. Последнее проявляется как два глобальных механизма старения: генетически детерминированная необновляемость ряда структур, которые с возрастом могут только гибнуть (стохастическое старение) и регуляторное снижение скорости самообновления живых структур, наиболее важным здесь является регуляторное снижение клеточного самообновления – роста и деления клеток. При одинаковом календарном возрасте степень постарения организмов в целом, а также отдельных органов, элементов и систем их организмов, может быть различна, что отражает понятие биологический возраст (БВ) – показатель уровня развития, изменения или износа структуры или функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени, путем соотнесения значений определяющих эти процессы биомаркеров старения с эталонными среднестатистическими зависимостями изменений этих биомаркеров от календарного. Понятие БВ прямо связано с понятием жизнеспособности организма, который определяется через сумму (интеграл) жизнеспособностей его частей, на практике: остаточный функциональный ресурс. Для общей количественной характеристики старения используется показатель интегрального биологического возраста, для детальной характеристики – парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма и ряд показателей, отражающих его функциональные и психологические возможности, также учитывается вклад патологических процессов в биовозраст. Кроме того, следует выяснять объем сохраненных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане, факторы риска и факторы долголетия, для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и индивидуальный анамнез (приобретенные факторы). Использование метода определения БВ во врачебной практике активизирует профилактическое направление в медицине, что актуально для улучшения как индивидуального здоровья, так и качества жизни. Метод определения БВ также является главным инструментом при тестировании эффективности средств и методов геропротекции.

*Ключевые слова:* возрастные изменения, биологический возраст, старение.

DOI: 10.7868/S0475145015050031

### ВВЕДЕНИЕ

Морфо-функциональная структура организма не является постоянной в течение жизни, изменения продолжают также после эмбриогенеза и после полового развития. Изменения происходят непрерывно, что приводит к формированию новых системных отношений в организме и новых адаптивных взаимодействий со средой. Общее направление таких изменений после окончания программ роста и развития известно как старение.

Резкое постарение населения и развитие хронических заболеваний с возрастом приводит ко все большему вложению средств в программы лечения старых лиц и увеличению объема выплат

пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов. Формирующуюся новую дисциплину – “Anti-Ageing Medicine” (“Медицина анти-старения” или “Профилактика старения”) предлагает принципиально новые подходы и современные высокие технологии для повышения качества жизни при снижении реальных темпов старения и увеличении продолжительности активной трудоспособной жизни человека. Одной из центральных проблем здесь является разработка точных количественных методов диагностики процессов, связанных со старением и процессов старения как такового.

Известно, что при одинаковом календарном возрасте (КВ) для различных лиц уровень постарения как организма в целом, так и отдельных органов и систем, может выражено различаться, поэтому имеется практическая необходимость количественной оценки имеющегося реально уровня старения как уровня жизнеспособности организма и его систем, для чего достаточно давно предложен термин “биологический возраст” (БВ). Однако, наличие значительного разброса тестов для определения БВ и недостаточное понимание его биологической природы и границ применения (Позднякова и др., 2011) требуют специального рассмотрения методологических и содержательных вопросов его использования.

В наиболее общем виде ясно, что научная современная количественная диагностика старения должна строиться на фундаментальных механизмах старения и отражать индивидуальные особенности старения в каждом отдельном случае.

### СУЩНОСТЬ, ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

К настоящему времени имеется огромное разнообразие в вопросе о теории старения (Gompertz, 1825; Hayflic, 2000; Linton, Thoman., 2001; Olovnikov, 2005; Trifunovic et al., 2005; Gruber et al., 2008; Strick-Marchand et al., 2008; Milewski, 2010; Донцов, 2011; Khalyavkin, Krutko, 2011; Tabatabaie et al., 2011; Masoro, Austad, 2011; Schuster, 2011; Rando, Chang, 2012; Sohal, 2012). Разные авторы придают значение самым различным причинам: внешним воздействиям и воспалительным процессам, эволюционно-выработанным механизмам и эпигенетическому репрограммированию, стохастическим и энтропийным процессам, свободным радикалам и изменениям митохондрий, хроническим стрессам, возрастному иммунодефициту и аутоиммунным процессам, повреждению генома и мутациям митохондрий, регуляторным процессам контроля гормонов роста, половых и тиреоидных гормонов, факторов роста и пр. Важнейшим элементом считают возрастные изменения восстановительных процессов.

Все эти теории, однако, описывают отдельные механизмы старения, а не его базисную причину, что не позволяет наметить пути эффективного сдерживания старения и радикального увеличения продолжительности активной жизни. Между тем, в наиболее общем, фундаментальном виде, определение старения как глобального явления известно давно — необходимым и достаточным для сущностного определения старения является его определение как возрастного снижения жизнеспособности организма (сравните со “снижением жизненной силы” или “энтелехии” древних), что эквивалентно снижению упорядоченности структуры и функций, работы организма, то есть, повышению процессов хаоса для орга-

низма как системы. Такие процессы в природу происходят самопроизвольно и связаны с общим законом повышения энтропии для самопроизвольно протекающих процессов. Для противодействия им, снижению хаотических процессов и повышению уровня порядка, необходима внешняя энергия. Эти представления послужили основой развития всего комплекса теорий “изнашивания” организма — от старейших представлений, что организм изнашивается как машина, до современных теорий изнашивания, искавших конкретный материальный субстрат такого изнашивания — уникальные гены, необновляющиеся клетки и пр. Известный биолог старения А. Комфорт в своей классической “Биологии старения” (Комфорт, 1967) прямо пишет о том, что загадочная “энтелехия” и “жизненность” на современном уровне понимания может быть сведена к достаточно конкретному, хотя и не вещественному субстрату — “в настоящее время представляется вполне вероятным, что информация, содержащаяся в клетках, и есть та “биологическая энергия”, существование которой предполагалось ранее и о которой думали, что она растрачивается с возрастом”.

В настоящее время эти представления положены в основу главного — стохастического механизма старения, касающегося самых разнообразных структур организма.

Наиболее общим механизмом противодействия старению является постоянное обновление всех структур организма. Единственной причиной старения сложной системы при наличии обновления является его недостаточность, то есть, неполнота обновления. Существует два основных механизма, реализующего эту неполноту. Первый — генетически детерминированная необновляемость ряда структур, которые с возрастом могут только постепенно разрушаться (или терять способность функционировать). Этот процесс носит случайный характер и поэтому известен как “стохастическое старение”. Второй — снижение скорости самообновления со временем, обусловленное изменениями действия программ регуляции процессов в живом организме — “регуляторное старение”; наиболее важным здесь является регуляторное снижение клеточного самообновления — роста и деления клеток. Обобщенная стохастически-регуляторная теория старения наиболее естественно и просто объясняет (моделирует) динамику жизнеспособности и смертности на протяжении полного витального цикла (Донцов и др., 2010; Донцов, 2011).

В силу своей природы, регуляторное старение является наиболее доступной мишенью для различных способов воздействия на старение живых организмов и включает возможность влияния на центральные, передаточные и периферические регуляторные элементы и сами клетки. Необновляющиеся элементы структуры могут быть заме-

щены путем механического протезирования или клеточной инженерии.

Нами показано, что важнейшим регуляторным механизмом при старении является ограничение рост-стимулирующих влияний на соматические клетки организма со стороны особой популяции лимфоцитов, ответственной не за иммунные функции, а за рост и деление соматических клеток (Донцов, Крутько, 2010; Донцов, 2011) что объясняет известное благоприятное влияние иммунофармакологических средств на старение и клеточное самообновление, процесса регенерации и роста клеток и тканей и выраженные изменения системы клеточного иммунитета при старении (Linton, Thoman, 2001; Strick-Marc-hand et al., 2008; Донцов и др., 2010; Донцов, 2011; Masoro, Austad, 2011; Пучкова, Алишев, 2011; Чижов и др., 2013) и дало нам основание для создания новой иммуно-регуляторной теории старения (Донцов, Крутько, 2011; Донцов, 2011).

Общая причина старения проявляется конкретным образом в конкретных условиях, при этом количество конкретных механизмов старения должно быть, что реально и наблюдается, практически бесконечно, ограничиваясь только известными формами строения живых существ. Конкретная морфо-функциональная структура организма задает формы и проявления старения конкретного организма.

### ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ НА УРОВНЕ ПОПУЛЯЦИЙ

Первая обоснованная и четкая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Б. Гомперцем (Gompertz, 1825). Она и до сих пор наиболее точно описывает смертность человека и, видимо, большинства других организмов и исходит из следующего.

Понятие смертности ( $m$ ) рассматривается как противоположность понятию жизнеспособности ( $X$ ):  $m = 1/X$ , которая со временем снижается пропорционально себе самой:  $dX/dt = -kX$ . Подстановка  $X = 1/m$  и интегрирование дает знаменитую формулу Гомперца:

$$m(t) = Ro \exp(at), \quad (1)$$

где “ $m$ ” – смертность, изменяющаяся во времени – “ $t$ ”; “ $Ro$ ” и “ $a$ ” – коэффициенты, характеризующие скорость нарастания смертности со временем.

Эта формула была впоследствии модифицирована У. Мейкемом, добавившим в формулу Гомперца постоянный коэффициент “ $A$ ”, представляющий независимый от возраста компонент смертности, имеющий, как теперь становится ясно, эколого-социальную природу и выражено меняющийся в истории человечества. Конечная формула Гомперца-Мейкема имеет вид:

$$m(t) = Ro \exp(at) + A. \quad (2)$$

Формула указывает, что смертность для отдельного организма с возрастом растет по экспоненте, а логарифм “ $m$ ” будет меняться по линейному закону, что и наблюдается в действительности.

Более точно, следует отметить, что под “ $m$ ” в популяционной геронтологии понимается величина, известная в демографии как интенсивность смертности (сила смертности, удельная скорость смертности), отражающая смертность в определенной возрастной группе: число умерших в определенный возрастной период к числу доживших до этого периода. Интенсивность смертности определяется совершенно так же, как и интенсивность отказов в математической теории надежности, что сближает старение живых и неживых систем. Отметим также, что первичная формула снижения жизнеспособности ( $dX/dt = -kX$ ) отражает самопроизвольные процессы (закон радиоактивного распада, например), которые, как и все самопроизвольные процессы разрушения и накопления хаоса, направляются законом повышения энтропии, что прямо связывает фундаментальные причины старения с фундаментальными первичными законами Бытия. Таким образом, для целей количественной популяционной геронтологии достаточно вычисления параметров уравнения Гомперца-Мейкема, что можно сделать методами нелинейной регрессии.

Нами предложены математические модели для учета стохастических и регуляторных элементов старения, при этом, регуляторная модель, основанная на регуляции роста организма с последующим снижении факторов роста с возрастом, дает возможность получить график, наиболее точно отражающий все реально наблюдаемые элементы возрастной смертности (Донцов, Крутько, 2010), а не только ее среднюю часть, как в формуле Б. Гомперца.

### ДИАГНОСТИКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО СТАРЕНИЯ – БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Системный подход является современным методологическим подходом к анализу сущности и механизмов старения, а также к компьютерному вычислению БВ (Артюхов и др., 2013; Крутько и др., 2001; Крутько, Донцов, 2008). При оценке процесса старения у человека обычно учитывают несколько групп характеристик, предполагающих различные типы профилактических воздействий на них с целью коррекции. Нами при исследовании более 30 показателей старения у животных удалось выявить до 20 биомаркеров, значительно изменяющихся с возрастом у мышей (Донцов, 2011).

Биологический возраст – это показатель уровня развития, изменения или износа структуры или функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени, путем соотношения зна-

чений определяющих эти процессы биомаркеров старения с эталонными среднестатистическими зависимостями изменений этих биомаркеров от календарного возраста.

Различают методы диагностики БВ: фундаментальные и прикладные, интегральные и парциальные, структурированные и унитарные, по статистическим методам: регрессионные, дискриминантные, кластерные, факторные и руд других. Унитарные методы позволяют оценить степень постарения индивидуума с помощью одной величины – собственно БВ, структурированные дают несколько значений, отражающих разные стороны процесса старения организма; интегральные модели БВ позволяют оценить старение различных физиологических систем в их единстве, парциальный БВ оценивает старение каждой отдельной системы организма.

На БВ влияют процессы роста и развития, есть особенности его определения у детей и взрослых (Донцов и др., 2010; Позднякова и др., 20011; Демин и др., 2012; Черемушникова и др., 2012). Используют показатели БВ для оценки старения населения различных регионов, в спортивной медицине (Астахов, 2013), для оценки развития школьников и дифференцированного подхода к физическому воспитанию и как показатель адаптации студентов к обучению (Черемушникова и др., 2012), как показатель эффективности тренировок в пожилом возрасте (Власова, 20012; Григорьева, 2013), для оценки качества жизни в разных возрастах и др. БВ используется для оценки здоровья населения, в том числе в профпатологии (Артюхов, 2013; Шпагина, Филимонов, 2013), что делает необходимым изучение показателя БВ студентами-медиками (Евстигнеева, 2011).

Показано влияние на БВ различных заболеваний: хронической сердечной недостаточности, метаболического синдрома, цереброваскулярных заболеваний, вибрационной болезни, а также полиморбидности в целом (Косарев и др., 2011; Гаврилов, Мещанинов, 2012); на БВ влияют стресс при военных действиях и радиоактивное облучение в районах экологических техногенных катастроф (Пучкова, Алишев, 2011). Известно влияние на БВ крыс продолжительности светового дня (Матвеева и др., 2013). Показатель БВ подвержен влиянию различных лечебных воздействий: трансфер фактора (Чижов и др., 2013), анестетиков, мезотерапии, низкочастотного магнитного поля, процессов неспецифической адаптации и др. (Донцов и др., 2010; Власова, 2012; Турова и др., 2012; Чижов и др., 2013). Важность использования БВ в клинической практике связана прежде всего с развитием профилактического направления в современной медицине.

Метод определения БВ предлагается как альтернатива методу исследования выживания популяции (Karasik et al., 2005).

Биологический возраст – это характеристика любого меняющегося с возрастом процесса или биомаркера, но есть классы или группы этих процессов и элементов, отличающиеся спецификой и поэтому имеющие свои специальные названия: календарный возраст (КВ) отражает старение организма и его систем в среднем для популяции, дает стандартные средние вероятности смерти и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ); функциональный возраст – отражает возрастную динамику физиологических функций и функциональных резервов, он может заметно уменьшаться в результате тренировки; патологический возраст – это отражение интенсивности болезней и предболезней, влияющих на ОПЖ; психологический возраст – показатели, характеризующие возрастные изменения психики. В дополнение к показателям биовозраста для прогноза витальной траектории (прогноза ОПЖ и зависящего от возраста уровня здоровья) необходимо определять также факторы риска – наследственные и приобретенные; и факторы долголетия – генетические и внешнесредовые факторы.

Профиль старения определяется по соотношению темпов старения различных органов и систем, стареющих неравномерно. Обычно описывают профиль старения по показателям сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, нервно-психической и аналитической систем. Стандартами для количественной характеристики старения являются средние для человека темпы старения различных органов и систем.

Для определения биологического возраста человека различными группами отечественных и зарубежных исследователей предложены различные наборы тестов (Gary et al., 1980; Крутько и др., 2001; Trifunovic, 2005; Донцов и др., 2010; Masoro, Austad, 2011; Позднякова и др., 2011; Астахов, 2013; ThomasLoba et al., 2013):

1. Показатели внешних проявлений старения: поседение волос (баллы); облысение (баллы);
2. Морфологические показатели: вес; рост; рост сидя; ширина носа; длина уха; ширина плеч; толщина живота; толщина складки кожи (плечо).
3. Физиологические функции в покое: аудиометрия – верхняя частотная граница слышимости (кГц); аудиометрия – порог слышимости (в дБ) на частоте обычно 4 кГц; острота зрения; расстояние ближней точки зрения; сила кисти доминирующей руки; ЧСС в покое; систолическое, пульсовое и диастолическое артериальное давление; давление кислорода артериальное; ЖЕЛ и др.
4. Психологические и нервно-психические показатели: статическая балансировка на левой ноге (с); тест распознавания картинок; категориальный картиночный тест (время и число ошибок); символичный тест Векслера; тест на концентрацию внимания по Bourdon; тест на скорость движения пальцев (скорость закрашивания 10 кружков); время реакции выбора (из 4 рисунков); точ-

ность рук (№ кружка из суживающегося ряда с точным попаданием); тест постукивания; световая экстинкция (с); координационная проба рука-глаз; цветовой тест; тест на концентрацию внимания Ландольга; тест концентрации внимания в лабиринтном тесте; время звуковой реакции (м/с); время световой реакции (м/с); вибрационная чувствительность.

5. Нагрузочные тесты: максимальная эргометрия (ватт); скорость выполнения физических упражнений; ЧД при физической нагрузке; ЧСС (через 30 с, 1, 2, 3, 4 мин после физических упражнений); отношение ЧСС при стандартных нагрузках к ЧСС в покое; максимальное систолическое давление (при физических упражнениях); максимальное поглощение кислорода (при велоэргометрии); форсированный экспираторный объем; форсированная ЖЕЛ; экскреция фенолсульфонфталеина за 15 мин; клиренс креатинина; темновая адаптация (с); сахарная нагрузка; скорость кислородного обмена.

6. Биохимические и клинические показатели: число эритроцитов и гемоглобин; СОЭ; общий белок; азот мочевины крови; щелочная фосфатаза крови; холестерол крови; кальций крови; альбумин крови; глутПВК-трансаминаза; соотношение альбумин/глобулин крови; глутОксалацетат трансфераза; фибриноген крови; триглицериды крови; фосфолипиды крови; креатинин крови; мочевиная кислота крови; кариесный зубной индекс.

Все перечисленные показатели, как и ряд иных, практически в произвольных сочетаниях используются теми или иными школами по определению БВ. Число используемых показателей также значительно варьирует: от 37 для Лейпцигского Университета до 3 в некоторых тестах Финляндского Университета Juvaskyla. Не удастся однозначно ответить на вопрос, какое же число показателей оптимально для определения БВ. Ясно, однако, что увеличение числа показателей более 10–15 мало что дает в отношении точности определения БВ, небольшое же число показателей БВ (3–4) не позволяет достичь достаточного уровня точности и надежности определения БВ, а также не позволяет дифференцировать типы и профиль старения.

Практически полезно учитывать такой критерий, как отношение изменения величины биомаркера старения в течение жизни к межиндивидуальному разбросу его значения: аудиометрия — 12 раз/10%, расстояние ближней точки зрения — более 10 раз/менее 10%, дегидроэпиандростерон сыворотки крови — 5 раз/10%, реакция бласттрансформации лимфоцитов — 3 раза/10%, максимальное потребление кислорода — 80%/10%, эластичность кожи — 100 раз/10 раз и др.

Наличие монотонных изменений с возрастом некоторых биохимических показателей — гормоны (мелатонин, гормон роста, половые гормоны, уровень глюкозы натощак и др.) приводят к по-

стоянным попыткам определения и коррекции БВ по одному показателю и одним методом. Это, однако, не отвечает принципу системного подхода и содержательной, многосторонней оценки сложного организма, который может стареть по разной “траектории”.

Новые исследования старения приводят к попыткам приспособить для целей определения БВ различные генетические маркеры, иммунологические показатели (интерлейкины), внутриядерные процессы (например, длину теломера) и пр. По существу, это попытки свести сложную картину и множество конкретных механизмов старения к частному биохимическому процессу и пока еще авторами этих подходов не получены убедительные доказательства надежности и информативности данных методов.

Более интересны попытки исследования общих регуляторных механизмов клеток, например, электрокинетического потенциала ядер клеток по Шахбазову. Этот показатель используется как единственный маркер определения БВ и общего состояния организма при ряде процессов. В Институте геронтологии Минздрава РФ были разработаны (Шабалин, Шатохина) также методы оценки энтропии целостного организма по картинам кристаллизации сыворотки крови — это едва ли не единственный пример оценки старения по наиболее фундаментальному показателю, отражающему процессы хаоса и порядка.

Задачи практики, однако, требуют для тестов БВ вполне определенных ответов. Оптимальным, видимо, является набор из наиболее отличающихся тестов, охватывающих различные системы и органы и отражающих:

- возрастную физиологию;
- возрастную хроническую патологию;
- пределы адаптации и функциональные резервы;
- физическую и умственную работоспособность;
- характеристики постарения важных систем организма;
- самооценку состояния здоровья, физического и психического самочувствия.

Наконец, следует отметить, что любые модели БВ являются математическими, а любые оценки БВ у конкретного индивидуума имеют статистическую природу, что ставит вопрос о формулах определения БВ и их точности и значимости.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОВОЗРАСТА МЕТОДОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ

При выборе показателей для оценки биологического возраста из известного множества возможных биомаркеров следует учитывать ряд требований, выполнение которых существенно повышает информативность и качество оценки. Разработанный авторами данной статьи базовый

перечень таких требований выглядит следующим образом. Показатель БВ должен значительно изменяться (в промежутке времени от половозрелости до глубокой старости, межиндивидуальная дисперсия не должна превышать изменения его среднего значения с возрастом за 5-летний интервал, низкая чувствительность к болезням, изменение бимаркера должно наблюдаться для всех членов популяции, тесты должны быть объективны, желательны аппаратные. Показатель БВ должен быть индикатором значимого процесса возрастной физиологии и иметь смысловую, морфологическую и функциональную интерпретацию. Изменения в скорости старения индивида под действием средств профилактики старения определяются путем последовательного расчета БВ в течение нескольких лет.

При использовании различных тестов определения БВ для каждого обследуемого регистрируется некоторый набор количественных показателей  $M_1, M_2, \dots, M_n$  — так называемых маркеров старения. Наиболее простой и распространенной формой представления комплексного показателя старения является линейная регрессионная зависимость:

$$БВ = A + b_1M_1 + b_2M_2 + \dots + b_nM_n, \quad (3)$$

где  $A, b_1, b_2, \dots, b_n$  — постоянные коэффициенты пропорциональности.

Полученное регрессионное выражение отождествляют с БВ. Качество полученной аппроксимации оценивают по величине коэффициента корреляции “ $r$ ” между двумя выборками — набором реальных значений КВ для референтной популяции и набором расчетных значений БВ. Квадрат коэффициента корреляции ( $r^2$ ), значение которого обычно приводят в процентах, называется коэффициентом множественной детерминации. Эта величина показывает, какую часть вариации БВ можно объяснить за счет представления БВ в виде функции от набора маркеров. В целях компенсации математически обнаруживаемого смещения вводится понятие должного биологического возраста (ДБВ), который определяется в виде линейной функции от КВ:

$$ДБВ = a + bКВ, \quad (4)$$

где коэффициенты  $a$  и  $b$  определяются путем линейной регрессии БВ на КВ. При этом  $b = r^2$ .

В настоящее время разработано огромное количество методов определения БВ с помощью моделей множественной линейной регрессии, однако в геронтологической литературе практически отсутствуют работы, в которых сопоставляются результаты применения разных методов определения БВ для одной и той же популяции или же одного и того же метода для разных популяций. Кроме того, характерным недостатком большинства известных регрессионных моделей БВ является отсутствие сведений о статистиче-

ской достоверности коэффициентов, входящих в формулы БВ. В России до настоящего времени наиболее широко используется разработанная в Институте геронтологии АМН СССР в Киеве методика определения БВ, включающая следующий набор маркеров:

1. АДс, АДд и АДп — систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление (в мм. рт. ст.)
2. Сэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (м/с) — на участке сонная — бедренная артерии.
3. См — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (м/с) — на участке сонная — лучевая артерии.
4. ЖЕЛ — жизненная емкость легких (в мл).
5. ЗДввд. время задержки дыхания на выдохе.
6. А — аккомодация хрусталика (по расстоянию ближней точки зрения, выраженная в диоптриях).
7. ОС — острота слуха или слуховой порог при 4000 Гц (в Дб).
8. СБ — статическая балансировка (с) на левой ноге.
9. МТ — масса тела (кг).
10. СОЗ — самооценка здоровья (количество неблагоприятных ответов на 29 вопросов стандартной анкеты).

11. ТВ — символьно-цифровой тест Векслера (число правильно заполненных ячеек за 90 с).

Коэффициент детерминации БВ в этом методе составляет 86.3% для мужчин и 70.6% для женщин. Формулы определения БВ по этой методике следующие:

Для мужчин:

$$\begin{aligned} БВ = & 58.873 + 0.180 АДс - 0.073 АДд - \\ & - 0.141 АДп - 0.262 Сэ + 0.646 См - \\ & - 0.001 ЖЕЛ + 0.005 ЗДввд - 1.881 А + \\ & + 0.189 ОС - 0.026 СБ - 0.107 МТ + \\ & + 0.320 СОЗ - 0.327 ТВ; ДБВ = 6.58 + 0.863 КВ. \end{aligned} \quad (5)$$

Для женщин:

$$\begin{aligned} БВ = & 16.271 + 0.280 АДс - 0.193 АДд - \\ & - 0.105 АДп + 0.125 Сэ + 1.202 См - \\ & - 0.003 ЖЕЛ - 0.065 ЗДввд - 0.621 А + \\ & + 0.277 ОС - 0.070 СБ + 0.207 МТ + \\ & + 0.039 СОЗ - 0.152 ТВ; ДБВ = 12.10 + 0.706 КВ. \end{aligned} \quad (6)$$

Нами была оценена эффективность определения БВ с использованием данной методики для популяции жителей г. Москвы (Крутько и др., 2001). Было обследовано 195 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 74 лет. Результаты расчетов БВ для обследованной популяции москвичей оказались существенно хуже, чем для референтной популяции жителей Украины; коэффициенты множественной детерминации для мужчин и женщин по основному варианту методики были равны соответственно 31 и

52%; для двух упрощенных вариантов этой методики коэффициенты множественной детерминации БВ были еще ниже: 28 и 23% для мужчин и 20% и 17% для женщин для двух типов упрощенных методов, что означает отличие обследованной нами популяции москвичей от референтной киевской популяции. На основе полученных данных мы построили новые формулы БВ, удовлетворяющие требованиям: минимальности числа используемых маркеров, надежности всех входящих в формулы коэффициентов, учета нелинейного характера возрастной динамики некоторых биомаркеров. Коэффициенты множественной детерминации составили 76% у мужчин и 69% у женщин. Все коэффициенты, входящие в формулы, достоверно отличались с уровнем значимости  $p < 0.01$ . При использовании нелинейной регрессии разброс данных вокруг прямой  $БВ = КВ$  стал значительно более равномерным для всех возрастов. Полученные нами формулы имеют следующий вид (аккомодация выражена в мм расстояния ближнего зрения):

Для мужчин:

$$\begin{aligned} БВ &= 23.400 + 5.246 Сэ - \\ &- 0.004 ЖЕД - 3.371 \text{Ln}(СБ) + 0.191 ЗД; \quad (7) \\ ДБВ &= 10.1 + 0.762 КВ. \end{aligned}$$

Для женщин:

$$\begin{aligned} БВ &= -21.337 + 4.911 Сэ - \\ &- 0.063 СБ + 0.173 ОС + 5.512 \text{Ln}(А); \quad (8) \\ ДБВ &= 13.35 + 0.691 КВ. \end{aligned}$$

### КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТАРЕНИЯ

Для более детальной характеристики индивидуального старения у человека часто предлагается использовать определение так называемых парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма, что позволяет сделать заключение о преимущественном типе и профиле старения. Можно выделить также ряд показателей, отражающих функциональные возможности — ФВ, психологические — ПсВ, вклад патологических процессов в биовозраст — ПВ, а также считающим необходимым ориентировочно указывать объем сохранных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане. Значительный интерес представляет также выделение факторов риска (ФР) и факторов долголетия (ФД), для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и собственный анамнез (приобретенные факторы). Профиль старения обычно описывают по показателям сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, нервно-психической и аналитической систем. Для вычисления биологического возраста, парциальных биовозрастов, профиля старения органов и систем человека следует использо-

вать компьютерные программы оценки БВ (Донцов и др., 2011).

Значительно хуже разработаны методы определения БВ для животных. Это связано прежде всего с тем, что у животных используются в первую очередь биохимические показатели, которые часто мало изменяются с возрастом. Наилучшие корреляции дают показатели БВ у крыс и мышей (Дубина, Разумович, 1975), измеренные по ОВИМ (относительный вес икроножной мышцы) и ОГ (окисленный глутатион), а также для соотношения показателей альбумин/глобулин сыворотки крови (А/Г коэффициент). Оценка БВ низших животных также проводится: для клещей, например, — на основании определения жировых отложений в клетках кишки и жирового тела, у амфибий и рептилий — линейных размеров тела и др. (Григорьева, 2003).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение является общим свойством живых и неживых систем и представляет собой накапливающиеся со временем нарушения структуры и снижение функции живой системы. Единственной причиной старения сложной системы при наличии обновления является его недостаточность. Существует два глобальных механизма старения: генетически детерминированная необновляемость ряда структур (от молекул и клеток до органов), которые с возрастом могут только постепенно разрушаться (или терять способность функционировать); процесс носит случайный характер и известен как “стохастическое старение”; второй механизм связан со снижением скорости самообновления живых структур со временем как результат программ регуляции процессов в живом организме — “регуляторное старение”, наиболее важным здесь является регуляторное снижение клеточного самообновления — роста и деления клеток.

При одинаковом календарном возрасте степень постарения организмов в целом, а также отдельных органов, элементов и систем их организмов, может быть различна, что отражает понятие БВ.

Биологический возраст (БВ) — это показатель уровня развития, изменения или износа структуры или функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени, путем соотношения значений определяющих эти процессы биомаркеров старения с эталонными среднестатистическими зависимостями изменений этих биомаркеров от календарного.

Для общей количественной характеристики старения используется показатель биологического возраста, для детальной характеристики — определение парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма, что позволяет сделать заключение о

преимущественном типе и профиле старения, а также ряд показателей, отражающих функциональные возможности, психологические, вклад патологических процессов в биовозраст. Также необходимо выяснять объем сохраненных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане, факторы риска и факторы долголетия, для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и индивидуальный анамнез (приобретенные факторы).

Понятие БВ прямо связано с понятием жизнеспособности организма, который определяется через сумму (интеграл) жизнеспособностей его частей, на практике: остаточный функциональный ресурс.

Использование метода определения БВ во врачебной практике врачей активизирует профилактическое направление в медицине, что актуально для улучшения как индивидуального здоровья, так и качества жизни. Метод определения БВ также является главным инструментом при тестировании эффективности средств и методов геронтологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-07-00448).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Артюхов И.П., Медведева Н.Н., Николаев В.Г. и др. К вопросу о методологии оценки здоровья населения // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. XCIV. № 4. С. 522–526.
- Астахов А.В. Определение биологического возраста сердца по функциональной пробе // Теория и практика физической культуры. 2013. № 6. С. 70–71.
- Власова И.А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых лиц // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 113. № 6. С. 46–48.
- Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. Влияние полиорганной патологии на биологический возраст пациентов мужского и женского пола разного календарного возраста // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 2. С. 228–231.
- Григорьева Л.А. Исследования биологического возраста взрослых таежных клещей *Ixodes persulcatus* (Ixodidae) // Паразитология. 2013. Т. 47. № 3. С. 228–234.
- Дёмин А.В., Кривецкий В.В., Фесенко В.В. Особенности качества жизни мужчин старших возрастных групп с разными темпами старения // Фундаментальные исследования. 2012. № 72. С. 296–299.
- Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing, 2011. 114 с.
- Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина анти-старения: фундаментальные основы. М.: URSS, 2010. 680 с.
- Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130. № 1. С. 3–19.
- Донцов В.И., Крутько В.Н., Гаврилов М.А. Системный подход к количественной диагностике старения человека с применением компьютерной системы “Диагностика старения” // Информатика и системы управления. 2011. № 1. С. 62–64.
- Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск, 1975. 168 с.
- Евстигнеева М.И. Понятие “биологический возраст” как показатель уровня здоровья и необходимость его изучения студентами-медиками // Адаптивная физическая культура. 2011. Т. 46. № 2. С. 28–30.
- Комфорт А. Биология старения. М.: Мир. 1967. 398 с.
- Косарев В.В., Бабанов С.А., Воробьева Е.В. Определение темпа биологического старения при вибрационной болезни // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. № 2. С. 300–302.
- Крутько В.Н., Смирнова Т.М., Донцов В.И. и др. Диагностика старения. Сообщение I. Проблема надежности линейных регрессионных моделей биологического возраста // Физиология человека. 2001. № 6. С. 88–97.
- Крутько В.Н., Донцов В.И. Системные механизмы и модели старения. М.: ЛКИ. 2008. 336 с.
- Матвеева Ю.П., Лотош Т.А., Юнаш В.Д. и др. Влияние сезона рождения самцов крыс на некоторые показатели биологического возраста // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 11. С. 1322–1332.
- Позднякова Н.М., Процаев К.И., Ильницкий А.Н. и др. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике // Фундаментальные исследования. 2011. № 2. С. 17–22.
- Пучкова Е.И., Алишев Н.В. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. № 1. С. 99–104.
- Турова Е.А., Кончугова Т.В., Балабан Е.И. и др. Влияние электрофореза прокаина и мезотерапии на показатели биологического возраста // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012. Т. 89. № 4. С. 19–22.
- Черемушников И.И., Давыдова Н.О., Гривко Н.В. и др. Мониторинг биологического возраста студентов как показатель адаптации в вузе // Врач-аспирант. 2012. Т. 53. № 4. С. 285–292.
- Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н. и др. Применение корректора иммунной системы Трансфер Фактора для снижения биологического возраста человека // Технологии живых систем. 2013. Т. 10. № 1. С. 41–46.
- Шпагина Л.Н., Филимонов С.Н. Оценка биологического возраста и темпа старения как показателя состояния здоровья шахтеров Кузбасса // Фундаментальные исследования. 2013. № 73. С. 666–669.
- Gary A., Borkan A.H., Norris G. Assessment of biological age using a profile of physical parameters // J. Gerontol. 1980. V. 35. P. 177–184.
- Gompertz B. On the nature of the function expressive of the low human mortality and new model of determining life contingencies // Philos. Trans. Roy. Soc. London. 1825. V. 115. P. 513–585.

- Gruber J., Schaffer S., Halliwell B. The mitochondrial free radical theory of ageing—where do we stand? // *Front Biosci.* 2008. V. 13. P. 554–579.
- Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 1100. P. 1–13.
- Khalyavkin A.V., Krutko V.N. Plasticity of aging via external influences // *Rejuvenation Res.* 2011. V. 14. № 1. P. 24–30.
- Karasik D., Demissie S., Cupples A. et al. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. V. 60. P. 574–587.
- Linton P., Thoman M.L. T cell senescence // *Front Biosci.* 2001. V. 6. P. 248–661.
- Masoro E., Austad S. [editors]. *Handbook of the Biology of Aging*, 7th ed., San Diego: Academic Press, 2011. 586 p.
- Milewski L.A. The evolution of aging // *Biosci. Horizons.* 2010. V. 3. № 1. P. 77–84.
- Olovnikov A.M. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chronomere program of aging // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. V. 1057. P. 112–132.
- Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // *Cell.* 2012. V. 148. № 1–2. P. 46–57.
- Schuster P. Mathematical modeling of evolution. Solved and open problems // *Theory Biosci.* 2011. V. 130. № 1. P. 71–89.
- Sohal R.S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 52. P. 539–555.
- Strick-Marchand H., Masse G.X., Weiss M.C. et al. Lymphocytes support oval cell-dependent liver regeneration // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 4. P. 2764–2771.
- Stuart W.S., MacDonald S.W., DeCarlo C.A. et al. Linking biological and cognitive aging: toward improving characterizations of developmental time // *J. Gerontol.* 2011. V. 66B. P. i59–i70.
- Tabatabaie V., Atzmon G., Rajpathak S.N. et al. Exceptional longevity is associated with decreased reproduction // *Aging (Albany NY).* 2011. V. 3. № 12. P. 1202–1205.
- TomasLoba A., Bernardes de Jesus B., Mato J.M. et al. A metabolic signature predicts biological age in mice // *Aging Cell.* 2013. V. 12. P. 93–101.
- Trifunovic A., Hansson A., Wredenberg A. et al. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 50. P. 17993–17998.

## Biological Age as a Method for Systematic Assessment of Ontogenetic Changes in the State of an Organism

V. I. Dontsov and V. N. Krut'ko

*Institute of System Analysis, Russian Academy of Sciences, pr. 60-letiya Oktyabrya 9, Moscow, 117312 Russia*

*e-mail: dontsovvi@mail.ru*

Received April 7, 2014; in final form, December 30, 2014

Aging is a common feature of living and nonliving systems as a disturbance of the structure of the system accumulating with age. The only cause of aging of a living system, which is capable of renewal, is the insufficiency of renewal. The latter manifests itself as two global mechanisms of aging: the genetically determined nonrenewal of a number of structures that can only die with age (stochastic aging) and the regulatory reduction in the rate of self-renewal of living structures. The regulatory reduction in cellular self-renewal (cell growth and division) is most important. At the same chronological age, the degree of aging of the organism in general, as well as individual organs, cells, and systems of the organism, may be different, reflecting the concept of biological age (BA)—an indicator of the level of development, changes, or deterioration of a structure or function of an element of the organism, a functional system, or the organism as a whole. It is expressed in units of time by relating the values of biomarkers defining the processes of aging with the standard average statistical dependences of changes in these biomarkers with the chronological age. The concept of BA is directly related to the concept of viability of the organism, which is determined by the sum (integral) of viabilities of its parts (in practice, the residual functional resource). For quantitative characterization of aging in general, the index of integrated biological age is used. To give a detailed characterization, the partial biological ages are used, which reflect the aging of different systems of the organism, as well as a number of indices reflecting its functional and psychological possibilities. The contribution of pathological processes to BA is also taken into account. In addition, the amount of retained adaptive reserves in the physical and nervous and mental aspects, the risk factors, and the factors of longevity should be determined. For this purpose, it is necessary to take into account the family history (hereditary factors) and the individual history (acquired factors). The use of the BA determination method by doctors in clinical practice stimulates the development of preventive medicine, which is important to improve both the individual health and the quality of life. The BA determination method is also the main tool for testing the effectiveness of tools and methods of geroprophylaxis.

*Keywords:* age-related changes, biological age, aging