



УДК 612.681-022.8:314.42:614.2

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 3 | С. 153–164

<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-3-1>

Біологічний вік: методологія визначення

А. В. Писарук , **Н. М. Кошель**

*ДУ «Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
вул. Вишгородська, 67, Київ 04114, Україна*

Аналитичний огляд присвячений методології кількісної оцінки вікових змін – визначенню біологічного віку (БВ). На відміну від хронологічного віку (ХВ), який у всіх народжених в один час людей однаковий, БВ може значно відрізнятися і характеризує темп старіння. Діагностика прискореного старіння має важливе клінічне значення, бо дозволяє прогнозувати розвиток вікової патології. Крім того, розрахунок БВ використовується для оцінки різних впливів на організм, в тому числі геропротекторів. Для розрахунку БВ використовується набір біологічних маркерів старіння (БМС). Найточнішим методом визначення БВ є вимір метилювання певних генів (годинник Хорвата). Однак цей метод поки недоступний для клінічної практики. Тому залишається актуальною розробка моделей БВ на основі клінічних БМС. Крім того, є необхідність оцінювати ступінь вікових змін на рівні окремих функціональних систем організму (функціональний вік). Основними методами розрахунку БВ є множинна лінійна регресія (MLR), метод головних компонент (PCA), метод Klemera і Doubal (KDM) та неймережевий аналіз. Описано критерії оцінки якості моделі БВ. Метод MLR, завдяки своїй простоті, найбільш часто використовується в клінічній практиці, однак має суттєвий недолік – систематичну похибку розрахунку віку, найбільш виражену в крайніх вікових групах. У статті наводиться розроблений авторами метод корекції цієї похибки. Детально викладено методологію використання MLR для отримання формули визначення БВ по набору даних (БМС). Викладено теоретичні основи використання алгоритмів нейронних мереж для оцінки темпу старіння. Застосування нейронних мереж для оцінки БВ показало їх високу ефективність за всіма критеріями, зокрема відсутність систематичної похибки, властивої методам на основі MLR.

Ключові слова: біомаркери старіння, біологічний вік, методи розрахунку.

Для цитування: Писарук АВ., Кошель НМ. Біологічний вік: методологія визначення. Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(3):153–164. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-1.

© А. В. Писарук, Н. М. Кошель, 2021

ISSN 2413-7944

Biological age: methodology for determining

A. V. Pisaryk , **N. M. Koshel**

*D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
67, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine*

The analytical review is devoted to the methodology for quantifying age-related changes, namely, the determination of biological age (BV). In contrast to the chronological age (HA), which is the same for all people born at the same time, BV can vary significantly and characterizes the rate of aging. Diagnostics of accelerated aging is of great clinical importance, as it allows predicting the development of age-related pathology. In addition, the BV calculation is used to assess various effects on the body, including geroprotectors. To calculate BV, a set of aging biomarkers (BMS) is used. The most accurate method for determining BV is by measuring the methylation of certain genes (Horvath clock). However, this method is not available for clinical practice yet. Therefore, the development of BV models based on clinical BMS remains relevant. In addition, there is a need to assess the degree of age-related changes at the level of individual functional systems of the body (functional age). The list of BMSs available for use in clinical practice is given in this review. The requirements are given that allow using the indicator of age-related changes as BMS. The main methods for calculating BV are multiple linear regression (MLR), principal component analysis (PCA), Klemera and Doubal method (KDM), and neural network analysis. The criteria for assessing the quality of the BV model are described in this review. The MLR method, due to its simplicity, is most often used in clinical practice, however, it has a significant drawback, namely, the systematic error in calculating age, which is most pronounced in the extreme age groups. The article provides a method for correcting this error developed by the authors. The methodology of using MLR to obtain a formula for determining BV from a dataset (BMS) is described in detail. The theoretical foundations of the use of neural network algorithms for assessing the rate of aging are presented. The use of neural networks for assessing BV has shown their high efficiency by all criteria, in particular, the absence of a systematic error inherent in MLR-based methods.

Key words: biomarkers of aging; biological age; calculation methods.

For citation: Pisaryk AV, Koshel NM. Biological age: methodology for determining. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2021;27(3):153–164. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-1.

Стаття надійшла до редакції 23.07.2021 року
Направлена на рецензування 09.08.2021 року
Прийнята до друку 29.09.2021 року

The article was received 23.07.2021
For review, 09.08.2021
Accepted for publication on 29.09.2021



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Писарук Анатолій Васильович – д. м. н., завідувач лабораторії математичного моделювання процесів старіння ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна, ORCID: 0000-0001-5522-0172;

Кощель Наталія Михайлівна – к. б. н., провідний науковий співробітник лабораторії математичного моделювання процесів старіння ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-1429-2326.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anatoly V. Pisaruk – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes the D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-5522-0172;

Nataly M. Koshel – Cand. Sci. (Biology), Researcher of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes the D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-1429-2326.

Anatoly V. Pisaruk 

ORCID:0000-0001-5522-0172

avpisaruk54@gmail.com

Старіння можна визначити як процес вікзалежних змін структурних, функціональних, метаболічних, молекулярних та інших характеристик організму, що призводить до підвищення ймовірності розвитку патології і смерті. Вимірювання швидкості цього процесу, зокрема діагностика прискороеного старіння, має важливе клінічне значення для прогнозування розвитку патології і використання профілактичних заходів [1–6]. Крім того, вимірювання темпу старіння необхідно для оцінки геропротекторних властивостей медикаментозних препаратів, БАД і різних впливів на організм. Показником, що характеризує стадію старіння, є хронологічний вік (ХВ). Однак відомо, що темп старіння значно варіює [1, 5].

Тому ступінь вікових змін в одному і тому ж ХВ може значно відрізнятися.

Методологія кількісної оцінки ступеня вікових змін вперше запропонована А. Комфортом в 1969 році [7]. Для характеристики вікових змін організму використовується розрахунок біологічного віку (БВ) [1, 8, 9, 10]. В Україні основоположником використання БВ для оцінки темпу старіння був В. П. Войтенко [1]. БВ показує, якому ХВ відповідають вікові зміни у даної людини. Якщо БВ значно перевищує ХВ, то робиться висновок про прискорене старіння. Можливі співвідношення між ХВ і БВ показані на рис. 1. Якщо прийняти умовний поріг розвитку вікової патології рівним 60 років, як це показано на рис. 1, то видно, що

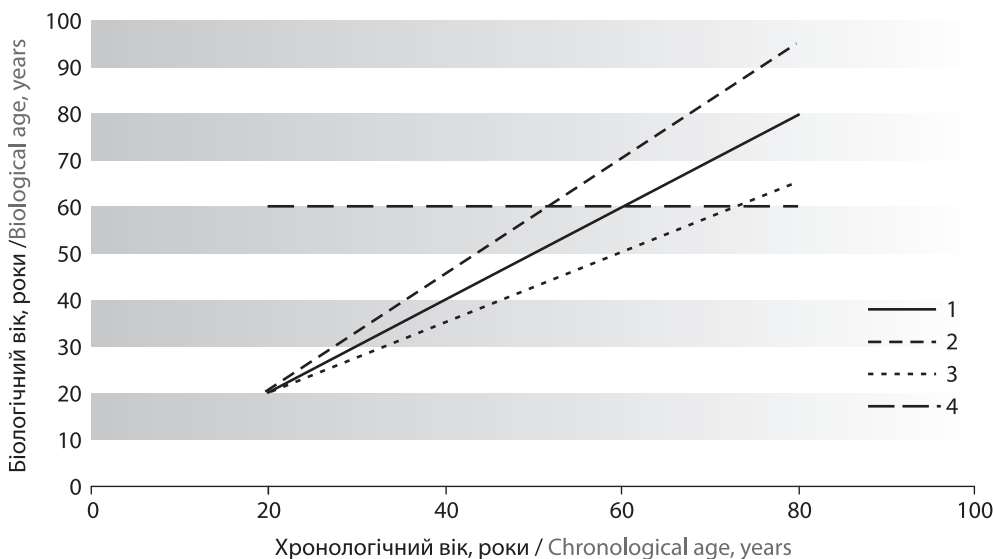


Рис. 1 / Fig. 1. Типи співвідношень між хронологічним і біологічним віком / Types of relationships between chronological and biological age:
1 – біологічний вік дорівнює хронологічному віку, нормальний тип старіння / biological age is equal to chronological age, the normal type of aging;
2 – прискорене старіння / accelerated aging;
3 – уповільнене старіння / slow aging;
4 – умовний поріг розвитку вікової патології / conditional threshold for the development of age-related pathology.

патологія розвивається раніше у людей з прискореним старінням і пізніше – з уповільненим. Для оцінки темпу вікових змін використовується величина різниці між БВ і ХВ, або відношення БВ/ХВ. Якщо різниця позитивна і суттєво перевищує похибку розрахунку БВ або відношення значно більше 1, робиться висновок про прискорене старіння. В іншому випадку має місце нормальне або уповільнене старіння. Однак останнє не має великого клінічного значення.

Для розрахунку БВ використовуються різні набори біомаркерів старіння (БМС) – показників вікових змін організму. Формується набір даних (Data set) обстеження досить великої вибірки з популяції практично здорових людей, бажано етнічно однорідних і проживаючих на одній території. Віковий діапазон обстежених людей повинен бути досить 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 у них багато показників відповідають середнім значенням в більш молодому 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 аналізуються для відбору найбільш інформативних (високо корелюючих з віком) показників, які не повинні дублювати один одного. Наприклад, маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) дублюють один одного тому, що в розрахунок ІМТ входить показник маси тіла. Екстремальні значення показників відкидаються. Далі використовується математична процедура побудови формули розрахунку БВ.

Історично першим математичним методом оцінки БВ, який залишається основним і в даний час, є побудова рівняння множинної регресії (MLR) [7, 11, 12, 13]. Це рівняння пов'язує ХВ і набір БМС, що дозволяє розрахувати, якому ХВ відповідають вікові зміни у окремої людини. Однак цей метод має істотний недолік – систематичну похибку. Тому були запропоновані інші математичні підходи для оцінки БВ. Найбільшу популярність здобув метод основних компонент (PCA) [14, 15] та метод Klemera–Doubal (KDM) [16]. В останні роки стає популярним метод оцінки БВ за допомогою нейромережових алгоритмів [17–22]. Ефективність різних математичних методів розрахунку БВ оцінюється за коефіцієнтом кореляції (R) між БВ і ХВ, коефіцієнтом детермінації (R²), 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.

БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ СТАРІННЯ

БМС – це показник стану організму, який закономірно змінюється при старінні [23, 28]. 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 необ-

хідна 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 [29–38]. Вважалося, що вкорочення теломер з віком є лічильником часу життя і визначає тривалість життя. Однак, згодом ці уявлення не підтвердилися. Виявлено, що у частини людей теломери з віком не коротшають [34]. 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, вимірявши довжину теломер у однієї і тієї ж людини з досить великим інтервалом (5–10 років). Але такий підхід значно звужує сферу застосування цього методу.

Найбільш точно вік людини і тварин характеризує ступінь метилювання промоторних ділянок певних генів. Такий набір генів вперше описаний Стівом Хорватом і отримав назву годинника Хорвата або епігенетичного годинника [39, 40]. Цей годинник, що враховує 353 епігенетичних маркера 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 певних генів, яка змінює їх активність, лежить в основі фундаментальних молекулярних механізмів старіння. Проведені дослідження показали, що БВ, який визначається за епігенетичним годинником, має високу кореляцію з ризиком розвитку вікзалежної патології і смертністю [40–42]. В даний час цей метод вимірювання БВ використовується зрідка через дуже високу вартість. Зазвичай застосовують менш точні методи, коли вимірюється метилювання всього декількох генів. Одним з таких підходів є метод Weidner С. І. [41], 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) [43–45]. Відомо, що вікові зміни в різних органах і системах розвиваються нерівномірно [6]. 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 даний час вивчено досить багато функціональних, гематологічних, біохімічних і молекулярних БМС [46–67]. У *табл. 1* наведені загальноприйняті фізіологічні та метаболічні БМС, доступні в клінічній практиці.

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 між індивідуальну дисперсію.
5. Доступність, безпека вимірювання показника.

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1
КЛІНІЧНІ БІОМАРКЕРИ СТАРІННЯ / CLINICAL BIOMARKERS OF AGING

Функціональні тести / Functional tests
Антропометрія / Anthropometry
Маса тіла / Body mass
Індекс маси тіла / Body mass index
Окружність талії / Waist circumference
Відсоток жиру в тілі / The percentage of body fat
Відсоток м'язової маси / Percentage of muscle mass
Відсоток води в тілі / The percentage of water in the body
Слух, зір / Hearing, sight
Слуховий поріг / Auditory threshold
Максимальна частота звуку / Maximum sound frequency
Гострота зору / Visual acuity
Акомодація / Accommodation
Шкіра / Skin
Еластичність / Elasticity
Вібраційна чутливість / Vibration sensitivity
Система дихання / Respiratory system
Життєва ємкість легень / Vital capacity of the lungs
ОФВ за 1 с / FEV for 1 s
Максимальне споживання кисню / VO ₂ max
Серцево-судинна система / Cardiovascular system
Систолічний АТ / Systolic blood pressure
Пульсовий АТ / Pulse blood pressure
Варіабельність ритму серця / Heart rate variability
Швидкість пульсової хвилі / Pulse wave speed
Товщина інтима-медіа артерій / The thickness of the intima-media arteries
Нервова система / Nervous System
Швидкість реакції / Reaction rate
Символ-цифровий тест / Symbol-digital test
Тест Шульте / Schulte test
Теплінг тест / Tapping test
Опорно-руховий апарат / Musculoskeletal system
Висота вертикального стрибка / Vertical jump height
Тести на гнучкість хребта / Spine flexibility tests
Час стояння на одній нозі / Time to stand on one leg
Щільність кісткової тканини / Bone density
Лабораторні тести / Laboratory tests
Гематологічні показники / Hematological parameters
Гематокрит / Hematocrit
Тромбоцити / Platelets
Лімфоцити / Lymphocytes
Середній корпускулярний гемоглобін / Average corpuscular hemoglobin

Hochschild R. [68–70] 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 висувається вимога, щоб БМС не змінювався при патології [71]. Однак таке практично не можливе. Наприклад, буде не коректно оцінювати вікові зміни серцево-судинної системи за рівнем АТ у хворих на гіпертонічну хворобу.

Біомаркери використовуються також для прогнозування смертності і тривалості життя – це можуть бути як БМС, так і інші біомаркери [72]. 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

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 змоделювати. Кожна незалежна змінна пов'язана з коефіцієнтами регресії, що описують силу і знак взаємозв'язку між незалежною та залежною змінними. Коефіцієнти регресії розраховуються в результаті виконання регресійного аналізу. Коли взаємозв'язок сильний, значення коефіцієнтів досить великі, слабкий взаємозв'язок характеризується величинами коефіцієнтів, близькими до нуля; b_0 – це відрізок, що відсікається лінією регресії. Він є очікуваним значенням залежної величини, якщо всі незалежні змінні рівні нулю. Рівняння регресії може виглядати наступним чином:

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

де Y – залежна змінна / dependent variable;

x_1-x_n – незалежні змінні / independent variables;

b_0 – вільний член рівняння / free member of the equation;

b_1-b_n – коефіцієнти регресії для незалежних змінних / regression coefficients for independent variables.

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, яка пояснюється моделлю. Для якісної оцінки моделі розраховується коефіцієнт множинної кореляції R і детермінації R^2 . Коефіцієнт множинної кореляції знаходиться в межах від 0 до 1. Чим ближче його значення до 1, тим тісніший зв'язок результативної змінної 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, збільшуючи точність моделі. Скоригований R-квадрат завжди 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 моделі.

Класичний підхід до оцінювання параметрів лінійної моделі множинної регресії заснований на використанні методу найменших квадратів, який дозволяє отримати такі оцінки параметрів, при яких сума квадратів відхилень фактичних значень результативної змінної від її прогнозованої величини 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, такі як 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.

Одна з основних проблем побудови рівняння множинної регресії – 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 виключатися) змінні, які вносять найбільший (найменший) внесок в регресію на даному етапі. Сутність цього

методу полягає в послідовному додаванні (або виключенні) факторів в рівняння регресії і подальшій перевірці їх значимості. Слід 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 виключати фактори, що стали незначущими на основі t-критерію Стьюдента. Фактор є незначущим, якщо його включення в рівняння регресії тільки змінює значення коефіцієнтів регресії без зменшення суми квадратів залишків, не збільшуючи 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 знак (+/-), а множинний коефіцієнт кореляції не зростає, то даний показник нецільово включати в модель.

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

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

Для написання формули множинної регресії використовуємо стовпець *b* *табл. 2*, який містить коефіцієнти регресії для кожного показника:

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

РЕЗУЛЬТАТИ РОЗРАХУНКУ РІВНЯННЯ МНОЖИННОЇ РЕГРЕСІЇ В ПРОГРАМІ STATISTICA 7.0 /

RESULTS OF CALCULATION OF THE EQUATION OF MULTIPLE REGRESSION IN THE PROGRAM STATISTICA 7.0

N = 207	Regression Summary for Dependent Variable: ББ; R = 0,683; R ² = 0,467; Adjusted R ² = 0,451; F(6,200) = 29,266; p < 0,00001; Std. Error of estimate: 11,851					
	b*	Std. Err. of b*	b	Std. Err. of b	t(200)	p-value
Intercept			-17,44	7,18	-2,43	0,0161
CAT (мм Hg) / SBP, mm Hg	0,56	0,09	0,47	0,07	6,43	0,0000
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose, mmol/l	0,14	0,05	1,44	0,56	2,58	0,0105
Окружність талії (см) / Waist, sm	0,42	0,12	0,43	0,12	3,58	0,0004
Маса тіла (кг) / Body mass, kg	-0,67	0,13	-0,60	0,11	-5,32	0,0000
ІМТ (кг/м ²) / Body mass index, kg/m ²	0,34	0,12	0,82	0,30	2,77	0,0061
ДАТ (мм Hg) / Diastolic blood pressure, mm Hg	-0,12	0,08	-0,19	0,13	-1,47	0,1431

Примітки / Notes:

Dependent Variable – залежна змінна (Y);

R – коефіцієнт кореляції показників з моделлю / correlation coefficient of indicators with the model;

R² – коефіцієнт детермінації моделі / coefficient of model determination;

Adjusted R² – скоригований R-квадрат (враховується кількість предикторів в моделі) / adjusted R-square (taking into account the number of predictors in the model);

F – критерій Фішера / Fisher's test;

t – критерій Стьюдента / Student's test;

p – оцінка значимості моделі / assessment of the significance of the model;

Std. Error of estimate – стандартна похибка оцінки / standard error of estimation,

Intercept – вільний член рівняння / free member of the equation;

b – коефіцієнт регресії / regression coefficient;

b* – стандартизований коефіцієнт регресії / standardized regression coefficient;

Std. Err. of b* – стандартизована похибка коефіцієнту / standardized error of the coefficient.

$BB = 0,47 \times SAT + 1,44 \times \text{Глюкоза} + 0,43 \times \text{Окружність талії} - 0,6 \times \text{Маса тіла} + 0,82 \times \text{ІМТ} - 0,19 \times \text{ДАТ} - 17,44.$

Коефіцієнт кореляції предикторів з залежним показником (БВ) $R = 0,683$ свідчить про високий кореляційний зв'язок між ними. 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 яку, можливо розраховувати БВ з достатньою точністю. Знак перед предиктором 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 з БВ. Наприклад, 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 *табл. 2*). Видно, що показник ДАТ недостовірно увійшов в модель, інші показники – достовірно ($p < 0,05$). У зв'язку з цим, при подальшому моделюванні можемо прибрати 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 предикторів (з найменшим значенням коефіцієнтів). Таким чином, точність моделі покращиться, якщо ми створимо нову формулу без двох показників: «Маса тіла» і ДАТ.

КОРЕКЦІЯ СИСТЕМАТИЧНОЇ ПОХИБКИ МЕТОДУ ML

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 вище їх ХВ, а у старих – нижче. При цьому лінія регресії (*рис. 2*) 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].

Нами запропоновано наступний метод усунення систематичної похибки MLR [73]. 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 (РВ проти ХВ) збереглися (*рис. 4*). При цьому точки повинні групуватися навколо діагональної лінії і їх відстані до цієї лінії повинні бути рівні початковим відстаням.

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

$$L = PB - Y; \quad Y = k_1 + k_2 XB,$$

де Y – вік, обчислений за рівнянням регресії при певному значенні ХВ (*рис. 2*), а k_1 і k_2 – коефіцієнти цього рівняння. В нашому прикладі: $Y = 33,96 + 0,385 XB$.

Потім розраховуємо величину РВ після корекції (РВс) за такою формулою:

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

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,

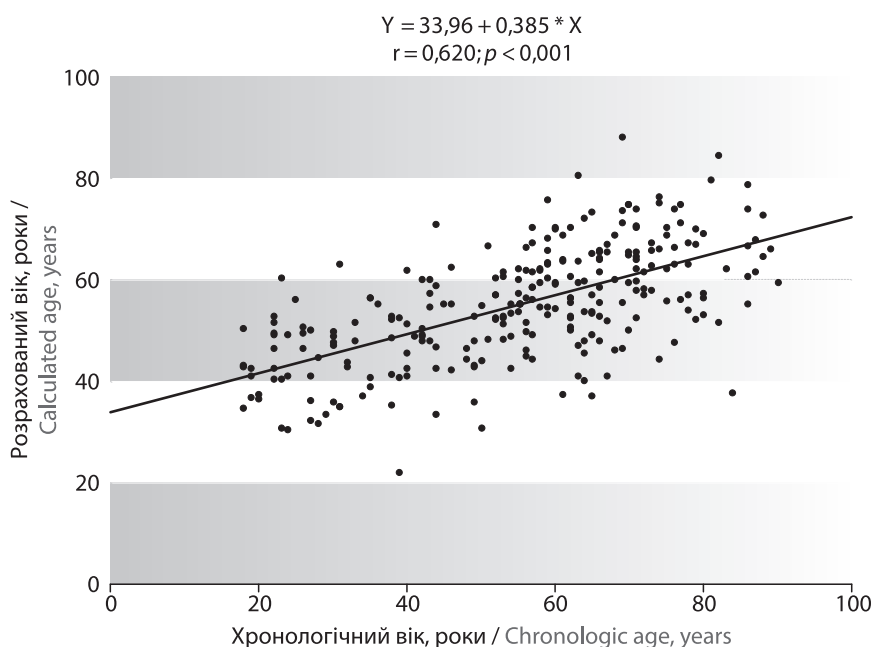


Рис. 2 / Fig 2. Кореляція між хронологічним та розрахунковим віком / Correlation between chronological and calculated age.

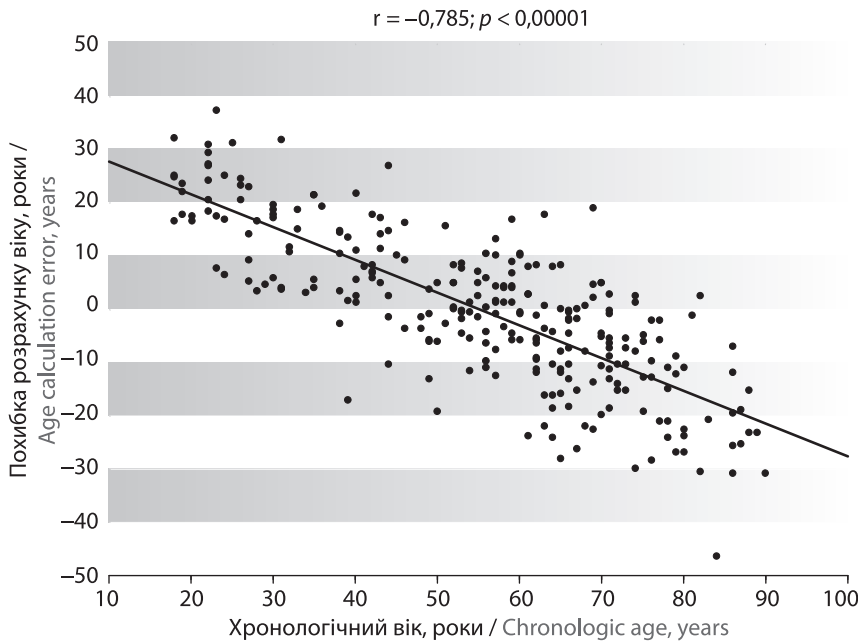


Рис. 3 / Fig 3. Залежність похибки розрахунку віку від хронологічного віку / Dependence of the age calculation error on the chronological age.

відповідні розрахунковому віку людей після корекції. Як видно з цього рисунку, кореляція розрахункового віку з ХВ стає значно вищою (0,899 проти 0,620), а стандартна похибка розрахунку віку зменшується до 8,9 років, в порівнянні з 14,4 років до корекції. Після застосування методу корекції розрахунку віку, похибка розрахункового віку перестає корелювати з ХВ (рис. 6). Це свідчить про адекватність запропонованого методу корекції.

Таким чином, запропонований метод корекції систематичної похибки розрахунку БВ повністю усуває останню і дозволяє створювати більш точні моделі БВ.

МЕТОД ГОЛОВНИХ КОМПОНЕНТІВ (РСА)

Метод РСА був запропонований Nakamura E. et al. в 1988 році [72, 74–76]. На основі кореляційного аналізу вибираються БМС, тісно пов'язані з ХВ. Після цього перевіряється взаємна кореляція показників, щоб уникнути дублювання. РСА виконується з використанням БМС, які між собою не корелюють, для визначення мінімального їх набору, що пояснює більшу частину дисперсії БВ. Рівняння стандартизованого біологічного віку (БВ_s) будується наступним чином:

$$БВ_s = a \times (X_1 - mean_1)/SD_1 + b \times (X_2 - mean_2)/SD_2 + \dots + n \times (X_n - mean_n)/SD_n.$$

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

$$БВ = БВ_s \times SD(ХВ) + mean ХВ.$$

Метод РСА є похідним від MLR і має ту ж систематичну похибку [77]. Щоб усунути цей ефект формули БВ, деякі дослідники ввели поправку в розрахунок БВ [78]:

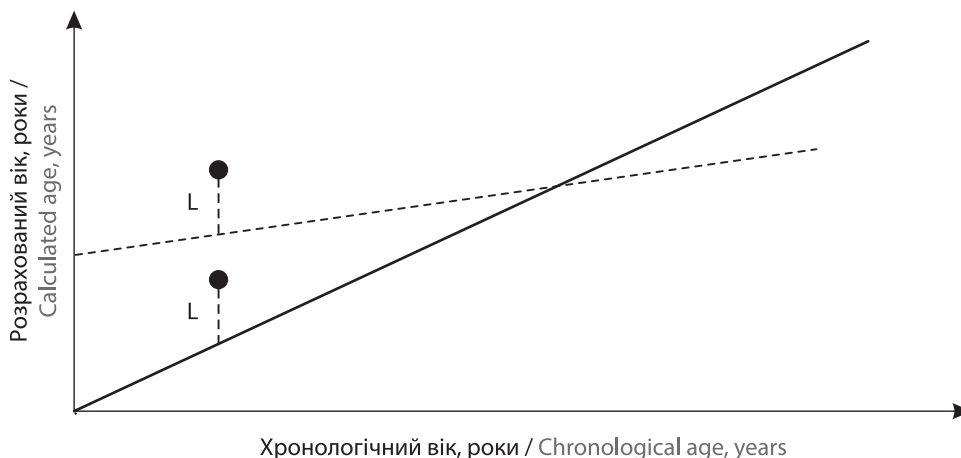


Рис. 4 / Fig 4. Принцип перенесення точок для корекції похибки регресійного методу / The principle of transferring points to correct the error of the regression method.

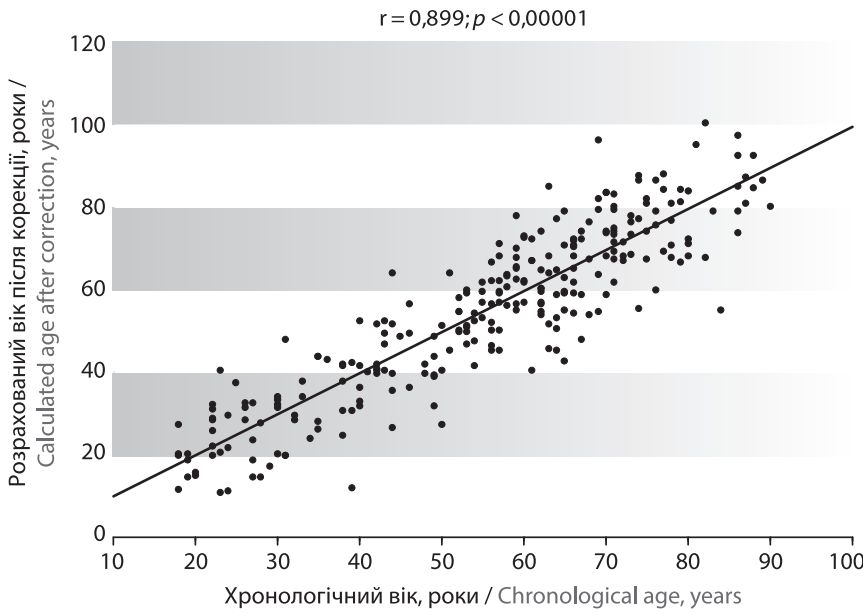


Рис. 5 / Fig 5. Кореляція хронологічного і розрахованого віку після корекції / Correlation of chronological and predicted ages after correction.

$$Z = (XB_i - \text{mean } XB) \times (1 - b).$$

У цьому рівнянні коефіцієнт b розраховується з регресії між БВ і ХВ. Далі використовується наступне рівняння для корекції БВ [79, 80]:

$$\text{Corrected БВ} = \text{БВ} + Z.$$

Підхід РСА зменшує кількість некорелюючих 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 [81]. Однак РСА, як і MLR, заснований на лінійній регресії. У той же час, оскільки метод РСА використовує БМС на основі їх кореляції з ХВ, він не вирішує парадокс БМС. Завдяки простоті і перевагам над MLR, РСА 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 [82]. 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 [83–85]. Відповідно до методу Klemera and Doubal співвідношення між БВ і ХВ можуть бути описані як:

$$\text{БВ} = \text{ХВ} + R_{\text{AB}}(0; S^2_{\text{AB}}),$$

де $R_{\text{AB}}(0; S^2_{\text{AB}})$ – випадкова змінна, з середнім нульовим значенням та дисперсією S^2_{AB} .

Актуальне значення БМС (X) має визначатися $F_X(\text{БВ})$ і незалежними від БВ перехідними випадковими процесами $R_X(0; S^2_X)$, відповідно до рівняння:

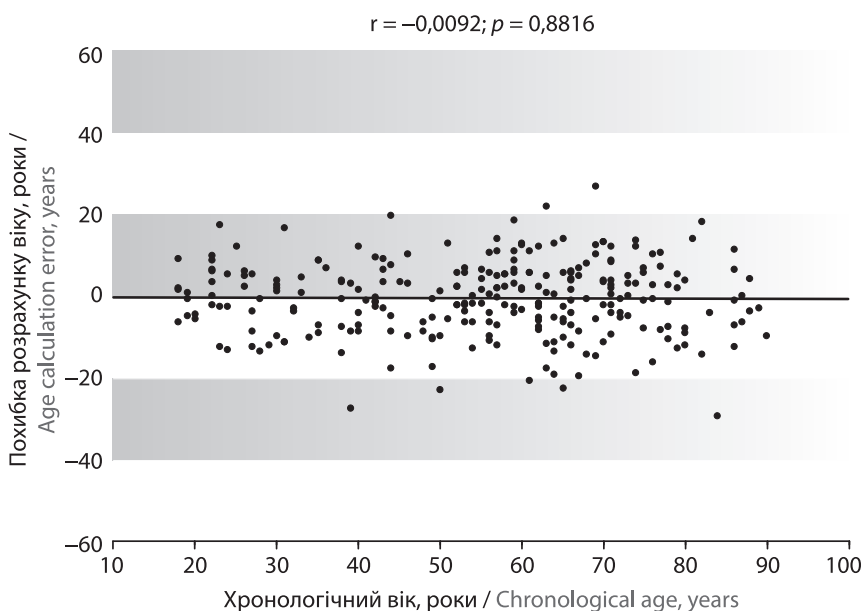


Рис. 6 / Fig. 6. Залежність похибки розрахунку віку від хронологічного віку після корекції / Dependence of the age calculation error on the chronological age (after correction).

Profile: MLP 15:15-15-1:1

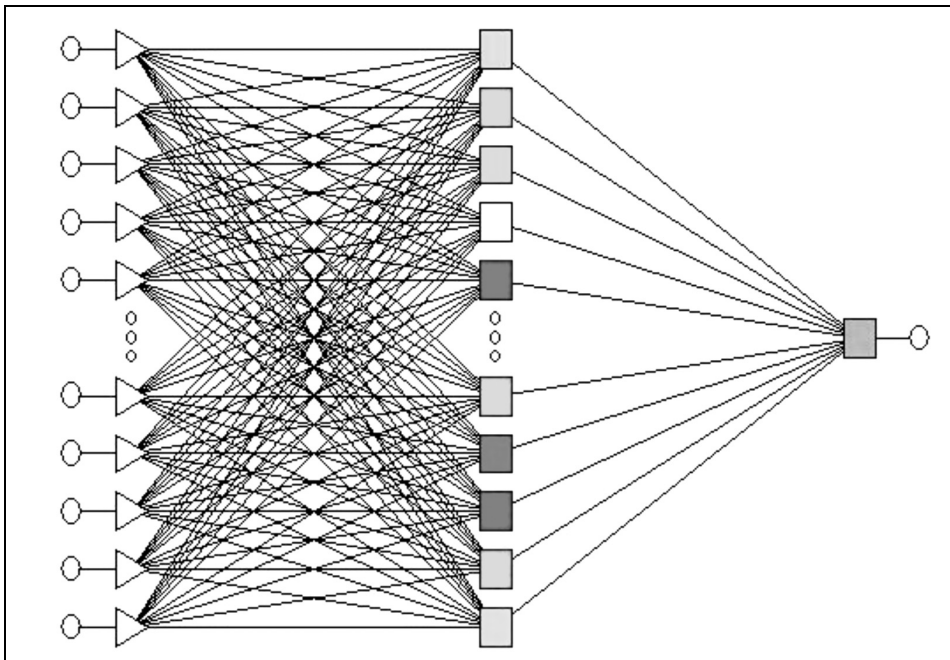


Рис. 7 / Fig. 7. Схема штучної нейронної мережі (рисунок з програми Statistica 7.0) / Scheme of an artificial neural network (Figure from the program Statistica 7.0).

$$X = F_X(BB) + R_X(0; S^2_X).$$

Грунтуючись на цих уявленнях, Klemera and Doubal використовували комп'ютерні розрахунки для побудови рівняння БВ за допомогою комп'ютерного програмування.

Cho I. H. et al. [84] 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. KDM в даний час є загальноприйнятим методом оцінки БВ і прогнозування смертності та захворюваності.

НЕЙРОМЕРЕЖЕВИЙ МЕТОД

В останні роки для визначення БВ все частіше використовують методи штучного інтелекту [17–22]. 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 – 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 та методів кластеризації. 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.

Для навчання нейронної мережі розпізнаванню віку 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 нейронної мережі 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 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. Нейронні мережі з багатьма проміжними шарами називаються мережами з глибоким навчанням (Deep Neural Networks) [20]. При створенні нейронної мережі з великою кількістю проміжних шарів і числа ней-

ронів 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 багатосарової 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 [19–22].

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.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Voitenko VP, Tokar AV. The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp Aging Res.* 1983; 9(4): 239–244. DOI: 10.1080/03610738308258458.
2. Cevenini E, Invidia L, Lescai F et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2015;9.8:1393–1405.
3. Crowson CS, Therneau TM, Davis JM et al. Brief report: accelerated aging influences cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;10.65:2562–2566. DOI: 10.1002/art.38071.
4. Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J. Mol. Cell Cardiol.* 2015;83:1–7. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.005.
5. Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biol. Psychol.* 2000;54.1-3:35–54.
6. Frolkis VV. Regulation, adaptation and aging. *Science.* Leningrad. 1970;432.
7. Comfort A. Test-battery to measure ageing-rate in man. *The Lancet.* 1969;294.7635:1411–1415.
8. Costa P, McCrae R. Concepts of Functional or Biological Age: A Critical View. New York, NY: McGraw-Hill. 1985.
9. Linpei J, Weiguang Z, Xiangmei C. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 759–772. DOI: 10.2147/CIA.S134921.
10. Ries W. Problems associated with biological age. *Exp Gerontol.* 1974;9(3):145–149. DOI: 10.1016/0531-5565(74)90044-8.
11. Aykroyd RG, Lucy D, Pollard AM, Solheim T. Technical note: regression analysis in adult age estimation. *Am J Phys Anthropol.* 1997;104:259–265. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8644(199710)104:2<259::AID-AJPA11>3.0.CO;2-Z.
12. Kroll J, Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age. *Biogerontology.* 2000;1(4):363–368. DOI: 10.1023/A:1026594602252.
13. Furukawa T, Inoue M, Kajiya F, Inada H, Takasugi S. Assessment of biological age by multiple regression analysis. *J Gerontol.* 1975; 30(4):422–434. DOI: 10.1093/geronj/30.4.422.
14. Nakamura E, Miyao K, Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech Ageing Dev.* 1988; 46(1–3):1–18. DOI: 10.1016/0047-6374(88)90109-1.
15. 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; 49(1): 7–12. DOI: 10.1016/j.archger.2008.04.003.
16. Klemmer P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127: 240–248. DOI: 10.1016/j.mad.2005.10.004.
17. Brink-Kjaer A, Mignot E, Helge BD. Sorensen Predicting Age with Deep Neural Networks from Polysomnograms. 2020. 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9176254.
18. Caballero FF, 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: 43955. DOI: 10.1038/srep43955.
19. Cole JH, Franke K, Cherbuin N. Quantification of the Biological Age of the Brain Using Neuroimaging. *Biomarkers of Human Aging.* 2019:293–328. ISBN 978-3-030-24970-0.
20. 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; 8(5): 1021–1030. DOI: 10.18632/aging.100968.
21. Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, Salakhutdinov R. Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. *Journal of Machine Learning Research.* 2014;5:1929–58.
22. 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.
23. Miller RA. Biomarkers of aging. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2001(1). DOI: 10.1126/sageke.2001.1.pe2 PMID: 14602951.
24. Mooradian AD. Biomarkers of aging: do we know what to look for? *J Gerontol.* 1990; 45(6): B183–B186. DOI: 10.1093/geronj/45.6.B183.
25. McClearn GE. Biomarkers of age and aging. *Exp Gerontol.* 1997; 32(1–2): 87–94. DOI: 10.1093/geronj/45.6.B183.
26. Simm A, Johnson TE. Biomarkers of ageing: a challenge for the future. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10): 731–732. DOI: 10.1016/j.exger.2010.08.006 PMID: 20727403.
27. Spratt RL. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp Gerontol.* 2010; 45(1): 2–4. DOI: 10.1016/j.exger.2009.07.008.
28. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M et al. Biomarkers of aging. *Front Biosci.* 2010; 2: 93.
29. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(10): e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47.
30. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027.
31. Zhang WG, 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.
32. Aviv A, Chen W, Gardner JP et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3): 323–329. DOI: 10.1093/aje/kwn338.
33. Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev.* 2013;35:112–131. DOI: 10.1093/epirev/mxs008.
34. Zhang WG, 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;11(6): 4359–4364. DOI: 10.3892/mmr.2015.3292.
35. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015; 350(6265): 1193–1198. DOI: 10.1126/science.aab3389.
36. Harris SE, Deary IJ, MacIntyre A et al. The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neurosci Lett.* 2006; 406(3):260–264. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.07.055.
37. Zhang WG, Zhu SY, Bai XJ et al. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age

- equation. *Age (Dordr)*, 2014;36(3):9639. DOI: 10.1007/s11357-014-9639-y.
- 38. Epel ES, Merkin SS, Cawthon R et al.** The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)*, 2008;1(1):81–88. DOI: 10.18632/aging.100007.
- 39. Horvath S.** DNA methylation age of human tissues and cell types. *BioMed Central*. 2013-12-10. Vol. 14: 3156. DOI:10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- 40. Gibbs WW.** Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature*. 2014-04-10. Vol. 508, iss. 7495: 168–170. DOI:10.1038/508168a.
- 41. 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;15(2):24. DOI: 10.1186/gb-2014-15-2-r24.
- 42. Zubakov D, Liu F, van Zelm MC et al.** Estimating human age from T-cell DNA rearrangements. *Curr Biol*. 2010;20(22): 970–971. DOI: 10.1016/j.cub.2010.10.022.
- 43. Anstey KJ, Lord SR, Smith GA.** Measuring human functional age: a review of empirical findings. *Exp Aging Res*. 1996;22:245–66. DOI: 10.1080/03610739608254010.
- 44. Korkushko OB, Shatilo BB.** Accelerated aging and ways to prevent it. *Premature Ageing and Its Prevention. Bukovyns'kyj medychnyj visnyk*. 2009;13.4:153–8.
- 45. Costa P, McCrae R.** *Functional Age: A Conceptual and Empirical Critique*. Washington: US Government Printing Office. 1980.
- 46. 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;75(3):253–260. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.04.008. Epub 2013 May 1.
- 47. Burkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J et al.** MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech. Ageing Dev*. 2015;151:2–12.
- 48. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al.** Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev*. 2018;47:214–77.
- 49. Moreno-Villanuevaa M, Caprib M, Breusingc N et al.** MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mech. Ageing Dev*. 2015;151:18–25.
- 50. Sebastiani P, Bae H, Sun FX, Andersen SL, Daw EW, Malovini A et al.** Metaanalysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(9): 653–9.
- 51. Xia X, Chen W, McDermott J, et al.** Molecular and phenotypic biomarkers of aging: Version 1. *F1000Res*. 2017;6: 860. DOI: 10.12688/f1000research.10692.1.
- 52. Belsky DW, Caspi A, Houts R et al.** Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4104–E4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112. Epub 2015 Jul 6.
- 53. Ingram DK.** Key questions in developing biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 1988;23(4–5):429–34. DOI: 10.1016/0531-5565(88)90048-4.
- 54. Borkan GA, Norris AH.** Assessment of biological age using a profile of physical parameters. *J Gerontol*. 1980;35(2):177–184. DOI: 10.1093/geronj/35.2.177.
- 55. Butler RN, Sprott R, Warner H et al.** Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):B560–B567. DOI: 10.1093/gerona/59.6.b560.
- 56. Ding J, Kopchick JJ.** Plasma biomarkers of mouse aging. *Age (Dordr)*. 2011;33(3):291–307. DOI: 10.1007/s11357-010-9179-z. Epub 2010 Sep 15.
- 57. Engelfriet PM, Jansen EH, Picavet HS, Dolle ME.** Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans. *Epidemiol Rev*. 2013;35:132–151. DOI: 10.1093/epirev/mxs011. Epub 2013 Feb 4.
- 58. 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;38(1):11–26.
- 59. Majkić-Singh N.** What is a biomarker? From its discovery to clinical application. *J Med Biochem*. 2011;30:186–192.
- 60. Malkin I, Kalichman L, Kobylansky E.** Heritability of a skeletal biomarker of biological aging. *Biogerontology*. 2007;8(6):627–37. DOI: 10.1007/s10522-007-9104-8. Epub 2007 Jun 23.
- 61. Morrow DA, de Lemos JA.** Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110.
- 62. Nakamura E, Lane MA, Roth GS, Cutler RG, Ingram DK.** Evaluating measures of hematology and blood chemistry in male rhesus monkeys as biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 1994;29(2):151–177. DOI: 10.1016/0531-5565(94)90048-5.
- 63. Nakamura E, Lane MA, Roth GS, Ingram DK.** 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;33(5):421–443. DOI: 10.1016/s0531-5565(97)00134-4.
- 64. 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;62(10):1096–1105. DOI: 10.1093/gerona/62.10.1096.
- 65. Ringel RL, Chodzko-Zajko WJ.** Vocal indices of biological age. *J Voice*. 1987;1:31–37.
- 66. Damon A.** Predicting age from body measurements and observations. *Int J Aging Hum Dev*. 1972;3:169–173.
- 67. 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;47(2):253–265. DOI: 10.1016/j.archger.2007.08.009. Epub 2007 Sep 24.
- 68. Hochschild R.** Improving the precision of biological age determinations. Part 1: a new approach to calculating biological age. *Exp Gerontol* 1989;24(4):289–300. DOI: 10.1016/0531-5565(89)90002-8.
- 69. Hochschild R.** Improving the precision of biological age determinations. Part 2: automatic human tests, age norms and variability. *Exp Gerontol*. 1989; 24(4):301–316. DOI: 10.1016/0531-5565(89)90003-x.
- 70. Hochschild R.** *Validating Biomarkers of Aging-Mathematical Approaches and Results of a 2462-Person Study*. Boca Raton: CRC Press; 1994.
- 71. Krut'ko VN, Smirnova TM, Dontsov VI, Borisov SE.** Diagnosing aging: I. Problem of reliability of linear regression models of biological age. *Human Physiol*. 2001;27:725–731.
- 72. Nakamura E.** The assessment of physiological age based upon a principal component analysis of various physiological variables. *J Kyoto Pref Univ Med*. 1985;94:757–769.
- 73. Pisaruk AV.** A simple method for correction of the systematic error in calculating biological age by the multiple regression equation. *Aging and longevity*. 2021;2:1-7. DOI: 10.47855/jal9020-2021-2-1.
- 74. Nakamura E, Moritani T, Kanetaka A.** Biological age versus physical fitness age. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;58(7):778–785. DOI: 10.1007/BF00637391.
- 75. Nakamura E, Moritani T, Kanetaka A.** Biological age versus physical fitness age in women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;61(3–4):202–208. DOI: 10.1007/BF00357600.
- 76. 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;58(3):196–204. DOI: 10.1093/gerona/58.3.b196.
- 77. 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;58(4):344–353. DOI: 10.1159/000335738. Epub 2012 Mar 20.
- 78. Dubina TL, Dyundikova VA, Zhuk EV.** Biological age and its estimation. II. Assessment of biological age of albino rats by multiple regression analysis. *Exp Gerontol*. 1983;18(1):5–18. DOI: 10.1016/0531-5565(83)90046-3.
- 79. Bai X, Han L, Liu Q et al.** Evaluation of biological aging process – a population-based study of healthy people in China. *Gerontology*. 2010;56(2):129–140. DOI: 10.1159/000262449. Epub 2009 Nov 26.
- 80. Zhang WG, Bai XJ, Sun XF et al.** Construction of an integral formula of biological age for a healthy Chinese population using principle component analysis. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(2):137–142. DOI: 10.1007/s12603-013-0345-8.
- 81. Jia LP, Zhang WG, Jia RF, Zhang HL, Chen XM.** Construction formula of biological age using the principal component analysis. *Biomed Res Int*. 2016;4697017. DOI: 10.1155/2016/4697017. Epub 2016 Dec 6.

82. Klemra P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(3):240–248. DOI: 10.1016/j.mad.2005.10.004. Epub 2005 Nov 28.

83. 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;68(6):667–674. DOI: 10.1093/gerona/gls233.

84. Cho IH, Park KS, Lim CJ. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI) *Mech Ageing Dev.* 2010;131(2):69–78. DOI: 10.1016/j.mad.2009.12.001. Epub 2009 Dec 11.

85. 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;70:84–91. DOI: 10.1016/j.archger.2017.01.005. Epub 2017 Jan 12.

86. McCulloch W, Pitts W. Logical Calculation of Ideas inherent in Nervous Activity. 1943. *Mathematical Biophysics Bulletin* 5: 115–133.



РЕЗЮМЕ

Биологический возраст: методология определения

А. В. Писарук , **Н. М. Кошель**

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев 04114, Украина

Аналитический обзор посвящен методологии количественной оценки возрастных изменений – определения биологического возраста (БВ). В отличие от хронологического возраста (ХВ), который у всех родившихся в одно время людей одинаков, БВ может значительно различаться и характеризует темп старения. Диагностика ускоренного старения имеет важное клиническое значение, так как позволяет прогнозировать развитие возрастной патологии. Кроме того, расчет БВ используется для оценки различных воздействий на организм, в том числе геропротекторов. Для расчета БВ используется набор биомаркеров старения (БМС). Самым точным методом определения БВ является измерение метилирования определенных генов (часы Хорвата). Однако этот метод пока недоступен для клинической практики. Поэтому остается актуальной разработка моделей БВ на основе клинических БМС. Кроме того, есть необходимость оценить степень возрастных изменений на уровне отдельных функциональных систем организма (функциональный возраст). В обзоре приведен список БМС, доступных для применения в клинической практике. Приведены требования, позволяющие использо-

вать показатель возрастных изменений в качестве БМС. Основными методами расчета БВ являются множественная линейная регрессия (MLR), метод главных компонент (PCA), метод *Klemra и Doubal (KDM)*, и нейросетевой анализ. Описаны критерии оценки качества модели БВ. Метод MLR, благодаря своей простоте, наиболее часто используется в клинической практике, однако имеет существенный недостаток – систематическую ошибку расчета возраста, наиболее выраженную в крайних возрастных группах. В статье приводится разработанный авторами метод коррекции этой ошибки. Подробно изложена методология использования MLR для получения формулы определения БВ по набору данных (БМС). Изложены теоретические основы использования алгоритмов нейронных сетей для оценки темпа старения. Применение нейронных сетей для оценки БВ показало их высокую эффективность по всем критериям, в частности отсутствие систематической ошибки, свойственной методам на основе MLR.

Ключевые слова: биомаркеры старения, биологический возраст, методы расчета.

Для цитирования: Писарук АВ., Кошель НМ. Биологический возраст: методология определения. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2021;27(3).153–164. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-3-1.

Статья поступила в редакцию 23.07.2021 | Направлена на рецензирование 09.08.2021 | Принята в печать 29.09.2021