

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Скребнева А.В.<sup>1</sup>, Попов В.И.<sup>1</sup>, Буслова А.С.<sup>2</sup>**МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В РАМКАХ  
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАРЕНИЯ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, г. Воронеж, Россия;<sup>2</sup>Лундский университет, Швеция, Сконе, г. Лунд, Лундагерд

*В статье описан новый метод определения биологического возраста человека, разработанный коллективом авторов: Скребневой А.В., Поповым В.И. и Бусловой А.В.*

**Цель** – разработка нового способа оценки БВ с обоснованием его обоснованности и применимости для прогнозирования скорости старения в рамках крупной национальной выборки людей.

**Материал и методы.** Для работы использовали анонимные результаты анализов крови пациентов, полученные с 2014 по 2016 г. в лаборатории Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра (Россия). На первом этапе данные разделили на два массива: в первый вошли показатели здоровых пациентов, во второй – результаты пациентов, имеющих отклонения в состоянии здоровья. Далее методами статистического анализа по исходному массиву данных здоровых пациентов определили состав значимых, т. е. коррелирующих с возрастом, биомаркеров. На втором этапе была построена оригинальная статистическая модель. При отсутствии данных о календарном возрасте пациента, его определяли методом Клемара и Дубал.

**Результаты.** Предлагаемый способ обеспечивает повышенную точность определения БВ по сравнению с традиционными методиками, основанными на линейной регрессии, так как в нем учитываются сложность отношений между различными биомаркерами и изменение степени их влияния в процессе возрастных изменений организма. Это позволило при известном календарном возрасте пациента уменьшить доверительный интервал при определении биологического возраста  $\pm 10$  лет до  $\pm 4$  года, а при неизвестном – с  $\pm 25$  лет до  $\pm 10,9$  года.

**Обсуждение.** Разработанный авторами способ дает возможность повысить точность определения биологического возраста не менее чем в 2,29 раза. Заключение. Предложенный способ позволяет оценить степень влияния хронических заболеваний на процессы старения и может способствовать развитию профилактических вмешательств для здоровья и долголетия.

Ключевые слова: биологический возраст; старение; календарный возраст; темп старения; биомаркеры; показатели крови.

**Для цитирования:** Скребнева А.В., Попов В.И., Буслова А.С. Методика определения биологического возраста в рамках фундаментальной характеристики старения. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2019; 63(1): 22-28.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-22-28>Skrebneva A.V.<sup>1</sup>, Popov V.I.<sup>1</sup>, Buslova A.S.<sup>2</sup>**TECHNIQUE FOR DETERMINATION OF THE BIOLOGICAL AGE WITHIN  
THE FRAMEWORK OF THE FUNDAMENTAL CHARACTERISTICS OF AGING**<sup>1</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, 394036, Russian Federation;<sup>2</sup>Lund University, Sweden

*The article describes a new method for determining the biological age (BV) of a person, developed by a team of authors: A. Skrebneva, V. Popov, A. Buslova.*

**The goal and objectives** are to develop a new method for assessing BV with determining its validity and usefulness for predicting the rate of aging in the framework of a large national sample of people.

**Material and methods.** For the work, anonymous results of blood tests of patients from 2014 to 2016 were taken from the laboratory of the Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Russia. At the first stage, data was divided into two sets: the first included the parameters of healthy patients, the second set was consisted from patients who had abnormal results. Afterwards significant for prediction biomarkers were determined by methods of statistical analysis on the initial data set of healthy patients. At the second stage, a statistical model was built. When calendar age (CA) were considered unknown, it was calculated by Klemara and Doubal method.

**Results.** The proposed method provides improved accuracy of determining BV compared to traditional methods based on the linear regression method, since it takes into account the complexity of the relationship between biomarkers and the change in the degree of influence of various biomarkers in the process of age-related changes in the body. This made it possible, with a known CV, to reduce the confidence interval in determining BV  $\pm 10$  years to  $\pm 4$  years, and with an unknown CV of the patient – from  $\pm 25$  years to  $\pm 10.9$  years.

**Для корреспонденции:** Скребнева Анна Владимировна, очный аспирант кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, г. Воронеж. E-mail: skreanna@yandex.ru

**Discussion.** *The proposed method allows to increase the accuracy of determining BV is not less than 2.29 times.*

**Conclusion.** *The proposed method allows to assess the degree of influence of adverse environmental factors, chronic diseases on life expectancy and the effectiveness of recreational physical culture for dynamic medical monitoring in various medical institutions.*

**Key words:** *biological age; aging; calendar age; rate of aging; biomarkers; blood counts.*

**For citation:** Skrebneva A.V., Popov V.I., Buslova A.S. Technique for determination of the biological age within the framework of the fundamental characteristics of aging. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 63 (1): 22-28. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-22-28>

**For correspondence:** Anna V. Skrebneva full-time graduate student of the department of general hygiene of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, 394036, Russian Federation. E-mail: [skreanna@yandex.ru](mailto:skreanna@yandex.ru)

**Information about authors:**

Skrebneva A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1573-2103>

Popov V.I., <http://orcid.org/0000-0001-5386-9082>

Buslova A.S., <https://orcid.org/0000-0002-6502-3516>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 18 December 2018

Accepted 19 February 2019

## Введение

В последние годы одним из активных направлений в сфере здравоохранения стала профилактическая медицина. В геронтологии профилактика занимает особое место, так как это главный фактор в предотвращении и предупреждении негативных тенденций. Поскольку старение – многофакторный процесс, основными его компонентами являются двигательная активность, питание, вредные привычки, хронические заболевания, экологическая среда и психологический аспект.

В основе современного методического подхода к профилактике старения и продлению активной жизни должен лежать системный подход, учитывающий комплексные взаимосвязи всех явлений жизни, целостный характер каждого отдельного организма, осознание сущности старения как глобального принципа изменчивости организмов, особенности влияния окружающей среды [1–3]. Жизнеспособность органов и систем более точно определяется биологическим возрастом (БВ), а не календарным (КВ).

БВ является фундаментальной характеристикой старения, так как КВ не служит критерием оценки состояния здоровья и трудоспособности индивидуума в процессе онтогенеза. Зная БВ человека, можно определить уровень изменений, связанных с процессом старения, на самой начальной стадии. Другими словами, БВ – это некий показатель, который определяет степень износа клеток, органа, системы органов или организма в целом, выраженный в единицах времени.

БВ как термин был введён в научную лексику еще в 1930–1940-е годы, но до настоящего времени не имеет единой окончательной формулировки [4]. Уровни изучения БВ варьируются от клеточных элементов до организма в целом [5, 6]. Для

определения БВ требуется комплекс критериев, который должен включать как показатели состояния организма, так и функциональные тесты, которые определяют возможности жизненно важных систем человека [7], причём каждый критерий должен быть проверен на наличие корреляции с процессом старения.

БВ – модельное понятие, поэтому его нельзя изучать с помощью различных логико-математических приёмов. Существующие методики определения БВ различаются показателями, на которых строятся модели [8].

Главным и наиболее существенным свойством БВ является его измеримость [9]. В основе построения моделей БВ лежит системный принцип, который учитывает различные компоненты старения, связанные с взаимодействием элементов, не имеющих очевидной анатомической или физиологической близости между собой. Здесь используется один из методов многомерной статистики – факторный анализ [10].

Вопрос определения БВ длительное время находился на уровне дискуссии, без применения на практике. В последние годы большое значение придаётся диспансеризации людей зрелого и предпензионного возраста, повышается интерес к оценке эффективности средств и методов, направленных на замедление процессов старения [11]. Определение БВ при диспансеризации может помочь в определении группы риска с целью последующего обследования, особенно у людей старше 40 лет, поскольку в это время возрастные процессы вносят весомый вклад в формирование патологических состояний.

За прошедшие годы проведена значительная работа по выявлению биомаркеров старения, которые могут быть использованы для изучения

старения человека или животных [12]. Количество условий, участвующих в процессе старения, а также выяснение того, какие биомаркеры связаны со старением, является одним из основных интересов многих исследователей. Было высказано предположение, что из-за сложности процесса старения вряд ли можно идентифицировать один биомаркер, который точно измеряет скорость биологического старения [13]. Однако, в отличие от индивидуальных биомаркеров старения, оценки БВ облегчают слияние нескольких биомаркеров в одну переменную, что может лучше объяснить сложность процесса старения [14, 15].

Сегодня существует ряд методик по измерению БВ, но нет общего согласия относительно метода, которым БВ должен быть рассчитан, или его обоснованности. На протяжении многих лет предлагается ряд различных математических алгоритмов, таких как множественная линейная регрессия (MLR) [12, 16, 17], анализ главных компонент (PCA) [18, 19], а в последнее время – метод, предложенный Клемером и Дубалом [20–22], который позволяет определить как БВ, так и КВ.

Поскольку БВ невозможно измерить явно, валидация расчетных оценок (т. е. доказательство того, что требования конкретного пользователя к достоверности показателя удовлетворены) затруднительна. Тем не менее надежность и достоверность измерений БВ следует оценивать, используя общие критерии [23, 24]. Например, вычисления БВ должны приводить к реалистичным измерениям в пределах официально зарегистрированной продолжительности жизни. Оценки БВ также должны способствовать идентификации лиц, подверженных риску, до экспрессии болезни. Многие из методов, используемых в настоящее время для выявления лиц, относящихся к группе риска, опираются на показатели заболеваемости, хрупкости или кумулятивного дефицита биомаркеров, достигающих предопределенного уровня отсечения [19, 25].

Однако эти оценки могут не пригодиться при обследовании взрослых людей молодого и среднего возраста, а следовательно, не идеальны для использования в профилактике. Наконец, БВ должен удовлетворять критериям, установленным для БВ, в котором говорится, что биомаркер должен быть лучшим предиктором множественных возрастных биологических и функциональных результатов, чем хронологический [26].

Изменения БВ должны отражать изменения в скорости старения, обусловленные генотипом или воздействием окружающей среды, например нарушения обмена веществ и энергии, ограничение калорийности, постоянный стресс [27, 28].

**Цель исследования** – разработка нового способа оценки БВ с определением его обоснованности и полезности для прогнозирования скорости старения в рамках крупной национальной выборки людей.

## Материал и методы

Исследование включало анонимные записи данных о пациентах с 2014 по 2016 г. из лаборатории Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра (Россия). В основном все анализы крови были взяты по назначению врача профильной специальности. Набор данных включает пол пациента, возраст и анонимный идентификатор, название и результаты теста, даты тестирований и диагнозы.

Из полученного набора данных (1 409 867 показателей пациентов в возрасте 20–90 лет) окончательный аналитический образец включил 1 387 186 наблюдений, или 109 666 участников, из которых 75% женщины. Конечная выборка на 80% состояла из анализов больных пациентов. Пациенты в возрасте 20–40 лет составили только 20%.

Далее из полного набора данных были выделены данные по клинически здоровым пациентам. В дальнейшем 75% этих данных (2494 пациента) используются для построения модели (далее – рабочие данные), а оставшиеся 25% (832 пациента) от выборки здоровых пациентов (далее – проверочные данные) – для тестирования построенных моделей.

Недостающие результаты анализа крови были заполнены средним измерением двух рядом стоящих значений. Для восстановления данных по нездоровым пациентам использовали три рядом стоящих значения, поскольку результаты могут варьироваться в широких пределах.

В исследование вошли только данные, в которых отсутствовало не более 5 измерений. На начальной выборке значений всех биомаркеров, представленных для анализа, строится полная модель по методу множественной линейной регрессии, а затем, с помощью шаговой регрессии на основе информационного критерия Акаике [29] и дисперсионного анализа (ANOVA) [30], выделяются статистически значимые биомаркеры. В результате из 54 маркеров крови для расчетов осталось 15 наиболее важных для исследования показателей: С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, билирубин, креатинин, холестерин, глюкоза, общее количество протеинов, триглицериды, мочевины, мочевиная кислота, тиреотропный гормон и свободный тироксин.

Первый этап исследования заключается в построении на рабочих данных соответствующих возрастным группам людей моделей, описывающих определение БВ для каждой группы. Построение моделей осуществляется методом множественной линейной регрессии только на выделенных статистически значимых биомаркерах и факторах.

Второй этап заключается в оценке на проверочных данных точности полученных моделей по принципу минимума остатков [31].

В случае если необходимый для оценки точности КВ неизвестен, его оценивают по методу Клемера и Дубала:

$$BV_E = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) \frac{k_j}{s_j^2}}{\sum_{j=1}^m \left(\frac{k_j}{s_j^2}\right)^2}, \quad (1)$$

где  $k_j$  – наклон линейной функции,  $q_j$  – сдвиг  $x_j$  биомаркера,  $s_j$  – среднеквадратичная ошибка биомаркера, регрессированная на КВ,  $m$  – количество биомаркеров. При этом доверительный интервал увеличивается до  $\pm 10,9$  года.

В дальнейшем БВ человека определяют подстановкой значений его биомаркеров в модель группового метода линейной регрессии, соответствующую КВ человека. Ошибка и оценка предсказания КВ методом Клемера и Дубал приведены в табл. 1.

### Результаты

В результате исследования для группового метода линейной регрессии получено шесть моделей, в которых использовано 12 из 15 выделенных на первом этапе статистически значимых биомаркеров:

$$BV_{20-30} = 18,78 + 0,7 \cdot \text{С-реактивный белок} - 0,03 \cdot \text{щелочная фосфатаза} - 0,1 \cdot \text{билирубин} + 0,98 \cdot \text{холестерин} + 0,9 \cdot \text{глюкоза} + 1,38 \cdot \text{триглицериды} - 0,48 \cdot \text{тиреотропный гормон}, \quad (2)$$

$$BV_{31-40} = 31,48 + 0,48 \cdot \text{С-реактивный белок} + 0,02 \cdot \text{щелочная фосфатаза} + 0,05 \cdot \text{аланин-аминотрансфераза} + 0,11 \cdot \text{билирубин} + 0,96 \cdot \text{холестерин} - 0,29 \cdot \text{свободный тироксин}, \quad (3)$$

$$BV_{41-50} = 32,05 + 0,35 \cdot \text{С-реактивный белок} + 0,05 \cdot \text{щелочная фосфатаза} + 0,07 \cdot \text{аланин-аминотрансфераза} + 0,09 \cdot \text{билирубин} + 0,48 \cdot \text{холестерин} + 0,99 \cdot \text{глюкоза} + 0,92 \cdot \text{триглицериды}, \quad (4)$$

$$BV_{51-60} = 43,82 + 0,02 \cdot \text{щелочная фосфатаза} + 0,08 \cdot \text{аспартатаминотрансфераза} - 0,09 \cdot \text{билирубин} + 0,57 \cdot \text{холестерин} + 0,55 \cdot \text{глюкоза} + 0,38 \cdot \text{мочевина} + 0,11 \cdot \text{свободный тироксин}, \quad (5)$$

$$BV_{61-70} = 64,63 + 0,02 \cdot \text{щелочная фосфатаза} - 0,05 \cdot \text{гамма-глутамилтрансфераза} - 0,47 \cdot \text{триглицериды} + 0,13 \cdot \text{свободный тироксин}, \quad (6)$$

$$BV_{71-90} = 80,34 - 0,16 \cdot \text{аспартатаминотрансфераза} - 0,1 \cdot \text{гамма-глутамилтрансфераза} + 0,15 \cdot \text{билирубин} - 0,53 \cdot \text{холестерин} - 0,69 \cdot \text{тиреотропный гормон} + 0,25 \cdot \text{свободный тироксин}. \quad (7)$$

В табл. 2 показано в процентах, сколько оценок находится внутри нескольких интервалов по сравнению с КВ, а также среднее значение остатков, максимум и минимум КВ. Результаты были рассчитаны с учётом известного КВ. Рассчитанная групповым методом линейной регрессии оценка БВ для разных групп здоровых людей находится внутри интервала [-4,4], что даёт хорошую сравнительную силу БВ с КВ.

Таким образом, групповой метод линейной регрессии намного лучше прогнозирует БВ, чем простая модель множественной линейной регрессии.

### Обсуждение

Для решения поставленной задачи в способе определения БВ человека по комплексу параметров (биомаркеров) определение состава биомаркеров и факторов старения осуществляется методами статистического анализа по исходному набору данных, а для обеспечения точности определения БВ строится группа моделей, соответствующих возрастам, при этом, в случае если КВ человека неизвестен, он дополнительно определяется по методу Клемера и Дубал.

Таблица 1

Оценка биологического возраста, рассчитанная методом Клемера и Дубал по 15 биомаркерам крови

Группа пациентов	Параметр, %	Результаты здоровых пациентов, годы	Проверочные данные, годы	Результаты нездоровых пациентов, годы
С неизвестным календарным возрастом	[-2,2]	12,39	15,87	8,33
	[-4,4]	26,98	30,41	16,12
	(-10,10)	63,87	65,87	39,1
	(-15,15)	80,99	83,65	56,58
	[min, max]	[11,79, 85,63]	[13,24, 83,15]	[-9,41, 361,46]
	Среднее значение ошибки	8,99	8,51	17,22
С известным календарным возрастом	[-2,2]	32,56	40,26	9,93
	[-4,4]	61,71	68,87	19,23
	(-10,10)	96,83	99,04	46,57
	(-15,15)	99,72	100	66,14
	[min, max]	[11,79, 85,63]	[13,24, 83,15]	[-9,41, 361,46]
	Среднее значение ошибки	3,75	3,16	14,32

Таблица 2

**Результаты прогнозирования биологического возраста по методу множественной линейной регрессии группы**

Возрастная группа, годы	Параметр, %	Результаты здоровых пациентов, годы	Проверочные данные, годы	Результаты нездоровых пациентов, годы
20–30	[-2,2]	53	40,51	35,71
	(-4,4)	90	86,08	60,91
	(-10,10)	100	100	90,15
	[min, max]	[22,02, 29,33]	[23,81, 29,83]	[-174,78, 87,19]
	Среднее значение ошибки	2,08	2,5	5,01
31–40	[-2,2]	49,45	53,75	34,4
	(-4,4)	91,14	92,5	66,85
	(-10,10)	100	100	94,76
	[min, max]	[32,95, 38,89]	[32,33, 37,96]	[15,11, 107,26]
	Среднее значение ошибки	2,13	2,66	3,77
41–50	[-2,2]	55,64	48,53	32,64
	(-4,4)	94,49	85,29	57,27
	(-10,10)	100	100	91,57
	[min, max]	[43,12, 48,91]	[43,78, 49,94]	[42,36, 116,87]
	Среднее значение ошибки	1,9	2,31	4,4
51–60	[-2,2]	46,53	53,85	43,43
	(-4,4)	93,53	90,05	76,72
	(-10,10)	100	100	99,17
	[min, max]	[53,01, 57,41]	[53,65, 57,41]	[44,17,79,54]
	Среднее значение ошибки	2,11	2,01	2,76
61–70	[-2,2]	50,44	41,71	41,95
	(-4,4)	92,72	87,17	75,99
	(-10,10)	100	100	97,7
	[min, max]	[63,57, 67,26]	[63,66, 66,72]	[18,67, 92,1]
	Среднее значение ошибки	2,05	2,32	2,95
71–90	[-2,2]	54,17	42,62	28,63
	(-4,4)	86,31	80,33	52,97
	(-10,10)	99,4	98,36	84,24
	[min, max]	[72,77, 79,28]	[73,46, 79,12]	[-59,82, 89,03]
	Среднее значение ошибки	2,16	2,76	6,26

Основная цель заключается в том, чтобы понять, что индивидуальные темпы старения и оценки для нездоровых людей дают ясный результат различия между БВ и КВ. Более того, собранные результаты выглядят многообещающими, поскольку они находятся внутри интервала продолжительности жизни и отражают изменения прогноза между данными по здоровым и нездоровым пациентам. Наихудший результат прогнозирования, который следовало ожидать, был получен у большинства нездоровых пациентов в группе от 71 до 90 лет.

При неизвестном КВ пациента результат вычисления БВ по предлагаемому способу менее точен, чем при известном, но в таком случае применение метода линейной регрессии невозможно.

Следует отметить, что значимость биомаркера меняется с течением времени. Так, С-реактивный

белок очень важен для прогнозирования в 20–50 лет, но для пожилых людей этот биомаркер не включен в окончательную модель. Аналогичным образом, холестерин оказывает влияние на мощность прогнозирования в 20–50 лет, но при этом не имеет большого значения для оценки в возрастной группе 61–90 лет. Напротив, аспаратаминотрансфераза и гамма-глутамилтрансфераза с возрастом приобретают большую значимость.

Конечные модели включали щелочную фосфатазу, аланин-, аспаратаминотрансферазу, гамма-глутамилтрансферазу и общее количество белка, что очень важно для оценочных ковариантов.

Таким образом, данный способ обеспечивает повышенную точность определения БВ как за счёт построения группы моделей по возрастам, так и за счёт учёта сложности отношений между биомар-

керами и изменением степени влияния различных биомаркеров в процессе возрастных изменений организма [32].

Предложенная методика проверена на данных о состоянии пациентов с хроническими заболеваниями. В случае применения, например, к данным о занятиях оздоровительной физической культурой или неблагоприятных факторах окружающей среды, она позволит определить влияние учтённых факторов на процессы старения.

### Выводы

1. Для повышения точности определения БВ необходим переход от метода линейной регрессии к комбинации нескольких статистических методов обработки данных на базе метода групповой линейной регрессии.

2. Данная модель определения БВ построена с использованием показателей здоровых людей, с последующим применением на больных пациентах.

3. Максимальная точность методики ( $\pm 4$  года) оценки БВ достигается на данных о здоровых пациентах.

4. Ограничений на вычисление БВ предложенным способом нет, при необходимости повышения точности определения необходимо расширить набор значимых биомаркеров.

5. В отличие от традиционного метода линейной регрессии, требующего знания КВ пациента, в предложенной методике при отсутствии КВ его рассчитывают методом Клемара и Дубал.

### Заключение

Методы определения БВ предназначены для измерения индивидуального уровня старения и оценки темпа старения в определенный период времени. Следовательно, надежные оценки БВ могут облегчить исследование ряда вопросов, связанных с биологией старения. В решении данного вопроса может быть использован разработанный метод, поскольку он имеет высокую точность и наименьший доверительный интервал ( $\pm 4$  года) из всех существующих на сегодняшний день.

Кроме того, этот возрастной прогноз удовлетворяет требованиям, предъявляемым к методу определения БВ: оценочный возраст для здоровых людей близок к КВ, он находится в пределах жизненного цикла и представляет собой здоровое старение. Это даёт основание сделать заключение, что оценочный возраст по групповой модели множественной линейной регрессии действительно является биологическим, а разница между оценочными БВ и КВ даёт возможность сравнить скорость старения человека со средним здоровым старением. Результаты, полученные по нездоровому населению, поддерживают это утверждение. БВ нездоровых пациентов отклоняется от группы здоровых с заметной разницей внутри интервала правдоподобия. Самое высокое

отклонение между БВ и КВ наблюдается в группе пожилых людей.

Разработка и валидация БВ очень важны, учитывая их влияние на наше теоретическое понимание процесса старения, и могут способствовать будущему развитию профилактических вмешательств для здоровья и долголетия.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. СПб.: Наука; 2003.
2. Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions. *Exp. Gerontol.* 2005; 40(6): 455-65.
3. Попов В.И., Скребнева А.В., Есауленко И.Э., Мелихова Е.П. Сравнительная оценка показателей здоровья и образа жизни городского и сельского населения пожилого возраста воронежской области. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(8): 681-5.
4. Белозерова Л.М. *Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности*. Пермь; 2000.
5. Белозерова Л.М., Одегова Т.В. Метод определения биологического возраста по спирографии. *Клиническая геронтология*. 2006; 12(3): 53-6.
6. Кешишян И.В., Шкрёко А.Н. Методики определения биологического возраста человека. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2009; (10): 52-7.
7. Кишкун А.А. *Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
8. Войтенко В.П., Токарь А.В. Биологический возраст и прогнозирование продолжительности жизни. *Геронтология и гериатрия*. Ленинград: Наука; 1986.
9. Войтенко В.П. Биологический возраст. В кн.: *Физиологические механизмы старения*. М.: Наука; 1982: 144-56.
10. Войтенко В.П., Полухов В.М. *Системные механизмы развития и старения*. Ленинград: Наука; 1986.
11. Шабалин В.Н. Основные закономерности старения организма человека. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2009; 53(2): 13-7.
12. Hollingsworth J.W., 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.
13. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 2010; 45(1): 2-4. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.07.008>
14. Comfort A. Test-battery to measure ageing-rate in man. *Lancet*. 1969; 2(7635): 1411-5.
15. Белозерова Л.М. Определение биологического возраста по анализу крови. *Клиническая геронтология*. 2006; 12(3): 50-2.
16. Krøll J., Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age. *Biogerontology*. 2000; 1(4): 363-8.
17. Takeda H., Inada H., Inoue M., Yoshikawa H., Abe H. Evaluation of biological age and physical age by multiple regression analysis. *Med. Inform (Lond)*. 1982; 7(3): 221-7.
18. 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): 1096-105.
19. MacDonald S.W., Dixon R.A., Cohen A.L., Hazlett J.E. Biological age and 12-year cognitive change in older adults: findings from the Victoria Longitudinal Study. *Gerontology*. 2004; 50(2): 64-81.
20. Morgan E. Levine 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): 667-74. Doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gls233>
21. Klemra P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127(3): 240-8.
  22. Jia L., Zhang W., Jia R., Zhang H., Chen X. Construction Formula of Biological Age Using the Principal Component Analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 4697017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4697017>
  23. Nakamura E., Miyao K., Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech. Ageing Dev.* 1988; 46(1-3): 1-18.
  24. Cho I.H., Park K.S., Lim C.J. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI). *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131(2): 69-78.
  25. Seplaki C.L., Goldman N., Gleit D., Weinstein M. A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. *Exp. Gerontol.* 2005; 40(5): 438-49.
  26. Martin-Ruiz C., Jagger C., Kingston A., Collerton J., Catt M., Davies K., et al. Assessment of a large panel of candidate biomarkers of ageing in the Newcastle 85+ study. *Mech. Ageing Dev.* 2011; 132(10): 496-502. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.001>
  27. Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell.* 2001; 105(2): 165-8.
  28. Verbeke P., Fonager J., Clark B.F., Rattan S.I. Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell. Biol. Int.* 2001; 25(9): 845-57.
  29. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* 1974; 19: 716-23.
  30. Cook R.D., Weisberg S. *Residuals and Influence in Regression*. New York: Chapman and Hall; 1982.
  31. Снедекор Дж.У. *Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии*. Пер. с англ. М.: Сельхозиздат; 1961.
  32. Buslova A. *Prediction of Biological Age*. Master's thesis. Lund, Sweden: Lund University; 2017.
  9. Voytenko V.P. Biological age. In: *Physiological Mechanisms of Aging [Fiziologicheskie mekhanizmy stareniya]*. Moscow: Nauka; 1982: 144-56. (in Russian)
  10. Voytenko V.P., Polyukhov V.M. *System Mechanisms of Development and Aging [Sistemnye mekhanizmy razvitiya i stareniya]*. Leningrad: Nauka; 1986. (in Russian)
  11. Shabalina V.N. The main laws of aging of the human body. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2009; 53(2): 13-7. (in Russian)
  12. Hollingsworth J.W., 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.
  13. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 2010; 45(1): 2-4. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.07.008>
  14. Comfort A. Test-battery to measure ageing-rate in man. *Lancet.* 1969; 2(7635): 1411-5.
  15. Belozerova L.M. Determination of biological age by blood analysis. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2006; 12(3): 50-2. (in Russian)
  16. Krøll J., Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age. *Biogerontology.* 2000; 1(4): 363-8.
  17. Takeda H., Inada H., Inoue M., Yoshikawa H., Abe H. Evaluation of biological age and physical age by multiple regression analysis. *Med. Inform (Lond).* 1982; 7(3): 221-7.
  18. 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): 1096-105.
  19. MacDonald S.W., Dixon R.A., Cohen A.L., Hazlett J.E. Biological age and 12-year cognitive change in older adults: findings from the Victoria Longitudinal Study. *Gerontology.* 2004; 50(2): 64-81.
  20. Morgan E. Levine 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): 667-74. Doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gls233>
  21. Klemra P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127(3): 240-8.
  22. Jia L., Zhang W., Jia R., Zhang H., Chen X. Construction Formula of Biological Age Using the Principal Component Analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 4697017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4697017>
  23. Nakamura E., Miyao K., Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech. Ageing Dev.* 1988; 46(1-3): 1-18.
  24. Cho I.H., Park K.S., Lim C.J. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI). *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131(2): 69-78.
  25. Seplaki C.L., Goldman N., Gleit D., Weinstein M. A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. *Exp. Gerontol.* 2005; 40(5): 438-49.
  26. Martin-Ruiz C., Jagger C., Kingston A., Collerton J., Catt M., Davies K., et al. Assessment of a large panel of candidate biomarkers of ageing in the Newcastle 85+ study. *Mech. Ageing Dev.* 2011; 132(10): 496-502. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.001>
  27. Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell.* 2001; 105(2): 165-8.
  28. Verbeke P., Fonager J., Clark B.F., Rattan S.I. Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell. Biol. Int.* 2001; 25(9): 845-57.
  29. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* 1974; 19: 716-23.
  30. Cook R.D., Weisberg S. *Residuals and Influence in Regression*. New York: Chapman and Hall; 1982.
  31. Snedecor G.W. *Statistical Methods Applied to Experiments in Agriculture and Biology*. Iowa City, Iowa, U.S.: Iowa State College Press; 1959.
  32. Buslova A. *Prediction of Biological Age*. Master's thesis. Lund, Sweden: Lund University; 2017.

## REFERENCES

1. Anisimov V.N. *Molecular and Physiological Mechanisms of Aging [Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya]*. St. Petersburg; 2003. (in Russian)
2. Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions. *Exp. Gerontol.* 2005; 40(6): 455-65.
3. Popov V.I., Skrebneva A.V., Esaulenko I.E., Melikhova E.P. Comparative evaluation of indicators of health and lifestyle of urban and agricultural population of the elderly age of the Voronezh region. *Gigiena i sanitariya.* 2018; 97(8): 681-5. (in Russian)
4. Belozerova L.M. *Methods for Determining the Biological Age of Mental and Physical Performance [Metody opredeleniya biologicheskogo vozrasta po umstvennoy i fizicheskoy rabotosposobnosti]*. Perm'; 2000. (in Russian)
5. Belozerova L.M., Odegova T.V. Method for determining biological age by spirometry. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2006; 12(3): 53-6. (in Russian)
6. Keshishyan I.V., Shkrebko A.N. Methods for determining the biological age of man. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medit-sina.* 2009; (10): 52-7. (in Russian)
7. Kishkun A.A. *Biological Age and Aging: Possibilities of Determination and Ways of Correction: A Guide for Physicians [Biologicheskii vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti korrektsii: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
8. Voytenko V.P., Tokar' A.V. *Biological Age and Life Expectancy Prediction. Gerontology and Geriatrics [Biologicheskii vozrast i prognozirovaniye prodolzhitel'nosti zhizni. Gerontologiya i geriatriya]*. Leningrad: Nauka; 1986. (in Russian)