

Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы

Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю.,
Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Биологический возраст в последние годы привлекает повышенное внимание медицинского сообщества. Данный показатель является индивидуальным для каждого человека и в настоящее время не существует четкой классификации для разделения по группам, что могло бы помочь определить, является ли темп старения у определенного индивида нормальным или же идет по патологическому пути. На сегодняшний день учеными проводится большое количество клинических и лабораторных исследований для поиска оптимального маркера биологического старения, который соответствовал бы всем поставленным требованиям. Цель обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся данные о механизмах возникновения старения, разработке новых маркеров биологического старения и калькуляторов, которые в будущем можно будет использовать в рутинной практике врача с целью предотвращения развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: биологический возраст, старение, темп старения, маркеры биологического старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних пре-

дикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

Поступила 01/11-2024

Рецензия получена 18/11-2024

Принята к публикации 02/12-2024



Для цитирования: Бернс С. А., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Веремеев А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Биологический возраст: проблемы и перспективы. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4254. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4254. EDN DWZUMI



Biological age: problems and prospects. Literature review

Berns S. A., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Veremeev A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Biological age has attracted increased attention of the medical community in recent years. It is individual for each person and currently there is no clear classification for dividing into groups that could help determine whether the rate of aging in a particular individual is normal or pathological. Today, scientists are conducting a large number of clinical and laboratory studies to find the optimal marker of biological aging that would meet all the requirements. The review aim is to analyze and summarize the available data on the mechanisms of aging, the development of novel markers of biological aging and calculators that can be used in routine practice in the future to prevent the development and progression of noncommunicable diseases.

Keywords: biological age, aging, rate of aging, markers of biological aging.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № 123020600136-7 "Identification of early predictors of cardiovascular diseases and related conditions based on 40-year follow-up of males (results of prospective and comprehensive cross-sectional studies)".

Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Savicheva A. A.* ORCID: 0000-0003-0068-8071, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Veremeev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

[Бернс С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, профессор кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Савичева А. А.* — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 01/11-2024

Revision Received: 18/11-2024

Accepted: 02/12-2024

and prospects. Literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4254. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4254. EDN DWZUMI

For citation: Berns S.A., Savicheva A.A., Isaykina O.Yu., Veremeev A.V., Gorshkov A.Yu., Drapkina O.M. Biological age: problems

БВ — биологический возраст, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ХВ — хронологический возраст, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Старение — это необратимый биологический процесс, ассоциированный с развитием дегенеративных изменений в организме и снижением адаптационных возможностей.
- Процесс старения может протекать по естественному пути (физиологический процесс), а также по пути преждевременного старения (патологический процесс), что в свою очередь определяет качество жизни человека, его трудоспособность, возможность принимать участие в социальной жизни и быть частью социума.

Что добавляют результаты исследования?

- Дальнейшее исследование изучения механизмов старения может способствовать таргетному подходу к разработке маркеров старения и их использования для расчета биологического возраста.

Key messages

What is already known about the subject?

- Aging is an irreversible biological process associated with the development of degenerative changes in the body and a decrease in adaptive capacity.
- The aging can proceed along a natural path (physiological process), as well as along the path of premature aging (pathological process), which in turn determines the quality of a person's life, their ability to work, the ability to participate in social life and be part of society.

What might this study add?

- Further research of aging mechanisms can contribute to a targeted approach to the development of aging markers and their use to calculate biological age.

Введение

За последние несколько десятилетий научное и медицинское сообщество добилось огромных успехов в увеличении продолжительности жизни. Основная демографическая тенденция современного общества большинства стран, включая Российскую Федерацию, — постепенное увеличение доли лиц старших возрастных групп ("постарение населения"), что связано в значительной степени с увеличением продолжительности жизни. По сути, означенная проблема стала интернациональной. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050г доля населения мира в возрасте 60 лет достигнет 22% (по сравнению с 2015г — 12%), составив 2,1 млрд человек¹, что превысит численность подростков и молодых людей в возрасте 15-24 лет². В период 2019-2050гг численность населения Земли в возрасте ≥65 лет удвоится, и составит 1,5 млрд человек, при этом каждый шестой

человек будет >65 лет³. Старение населения и связанный с этим рост числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) — одна из актуальных проблем, стоящая перед системой здравоохранения разных стран мира, и важнейшая причина, определяющая динамику развития рынка новых медицинских технологий. ХНИЗ, в свою очередь, сопряжены с прогрессированием гериатрических синдромов. Например, атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа способствуют развитию когнитивного дефицита, а остеопороз, хроническая сердечная недостаточность и возрастная дистрофия мышечной ткани приводят к гипомобильности и саркопении, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и онкологические заболевания ассоциированы с таким синдромом как мальнутриция, что напрямую влияет на качество жизни лиц пожилого и старческого воз-

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (04.12.2023).

² <https://previous.iiasa.ac.at/web/home/about/news/190227-aging.html> (04.12.2023).

³ United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2017, 2017. Accessed January 10, 2023. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (12.08.2024).

раста⁴ [1]. У человека с декомпенсацией ХНИЗ снижается работоспособность, ухудшаются аспекты социальной жизни, что тяжелым психологическим и экономическим бременем ложится на самого пациента, его семью и общество в целом.

Однако важно понимать, что потеря физической активности, обычно ассоциируемая со старением, лишь относительно связана с фактическим возрастом человека, а "типичного" пожилого человека не существует.

Возникает закономерный вопрос: почему одни люди в пожилом возрасте продолжают вести активный образ жизни, а другие чувствуют постоянную усталость, имеют проблемы со здоровьем? Прежде чем ответить на этот вопрос, стоит вспомнить, что старение — это неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии [2]. Старение — это сложный биологический процесс, ассоциированный с развитием дегенеративных изменений всех систем организма, включающий митохондриальную дисфункцию, укорочение теломера, эпигенетические изменения, клеточное старение, нарушение протеостаза, геномную нестабильность, нарушение метаболизма, истощение пула стволовых клеток и иммунное старение [3-5].

Хронологический возраст (ХВ), измеряемый как время, прошедшее с даты рождения, тесно связан с ухудшением состояния здоровья. Старение представляет собой гетерогенный процесс с большими различиями в показателях здоровья у людей одного и того же ХВ [6].

Скорость старения у всех людей разная, что обусловлено генетической предрасположенностью и влиянием факторов окружающей среды. Это диктует проведение исследований, направленных на определение "индивидуального" или биологического возраста (БВ).

На популяционном уровне у пожилых людей, ведущих разный образ жизни, проявляется гетерогенность старения [7]. На индивидуальном уровне разные клетки, ткани и органы демонстрируют неодинаковые траектории старения. Например, для мозга, сердца, сетчатки глаза и других органов были предложены различные модели прогнозирования возраста органа [8-10].

Под гетерогенностью старения понимают неоднородность процесса старения, которая выражается в гетерохронности (различное время наступления старения в разных тканях, органах и системах органов), гетеротопности (разная выраженность процесса старения в различных органах, в различ-

ных структурах одного и того же органа), гетерокинетичность (развитие возрастных изменений с различной скоростью), гетерокатфтенность (разнонаправленность возрастных изменений) [11].

Принимая во внимание вышесказанное, научное сообщество в последние годы активно изучает биологические маркеры старения, которые количественно оценивают биофизиологические процессы старения [12].

Понятие "биомаркер старения" было впервые введено в 1988г Baker GT и Sprott RL и описано как биологический параметр организма для прогнозирования функциональных возможностей [13].

Исходя из этого, концепция БВ постепенно превратилась в измерение, определяющее индивидуально-специфический возрастной риск неблагоприятных исходов [14].

БВ — фундаментальное понятие, характеризующееся индивидуальным темпом развития каждого человека. БВ может совпадать с ХВ (паспортным возрастом), что в свою очередь свидетельствует о нормальном темпе старения. Если БВ превышает ХВ, то такой процесс старения носит уже патологический характер [15-17].

К настоящему времени предложено множество потенциальных биомаркеров-кандидатов старения, начиная от молекулярных изменений и характеристик визуализации и заканчивая клиническими фенотипами. Значение ряда обсуждаемых маркеров продолжает оставаться спорным. В то же время выявление надёжных и устойчивых биомаркеров расчета возраста имеет решающее значение для более точной оценки скорости старения у отдельных индивидуумов и разработки антивозрастных мер.

Цель исследования — провести анализ публикаций, рассматривающих понятие БВ, маркеры, определяющие скорость старения и способы расчета БВ.

Методология исследования

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных публикаций, включая обзоры, оригинальные статьи, монографии из баз данных PubMed, eLibrary и РИНЦ с использованием следующих ключевых слов: биологический возраст (biological age), биомаркеры старения (aging biomarkers), эпигенетика (epigenetics), эпигенетический возраст (epigenetic clocks), темп старения (aging rate), метилирование ДНК (DNA methylation). Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 84 источника. Глубина поиска составила 5 лет для зарубежных источников и 10 лет для отечественных работ. Из анализа были исключены 28 публикаций, представленных только в виде абстракта. В обзоре также рассмотрены источники, опубликованные

⁴ <http://gerontology.su/magazines?text=273> (12.08.2024).

ранее 2014г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

Результаты

Механизмы биологического старения

Старение является физиологическим процессом, обусловленным многочисленными биологическими, социальными и генетическими факторами, который приводит к возрастным заболеваниям. Традиционно старение подразделяется на физиологическое (естественное) и патологическое (преждевременное). Отличительными признаками старения являются специфические биологические механизмы, от которых зависит скорость развития инволютивных процессов в организме человека. К физиологическим признакам старения можно отнести уменьшение мышечной массы, увеличение доли жира в организме, снижение чувствительности к рецепторам, повышение чувствительности к глюкозе и многое другое [18]. Напротив, патологическое старение в первую очередь обусловлено формированием раннего атеросклероза [19], развитием артериальной гипертензии [20], метаболического синдрома [21-23].

К основным механизмам биологического старения можно отнести геномную нестабильность, уменьшенную длину теломер, эпигенетические изменения, клеточное старение, митохондриальную дисфункцию, нарушение протеостаза, истощение стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации и регуляции восприятия питательных веществ и т.д. [5, 24, 25].

Oh HS, et al. (2023) выявили в плазме крови белки, которые были сопоставлены с данными секвенирования рибонуклеиновой кислоты разных органов человека (ген считался органоспецифичным, если его экспрессия была больше в 4 раза в одном органе по сравнению с любым другим органом). В указанной работе исследователи обнаружили, что лица с ускоренным темпом старения кардиомиоцитов имеют повышенный риск (на 250%) развития сердечной недостаточности, а ускоренное старение клеток головного мозга и сосудов является предиктором развития болезни Альцгеймера. В более ранних работах Sorrentino R, et al. (2017) сообщили, что поддержание белкового гомеостаза может уменьшить агрегацию амилоидного белка у трансгенных нематод и мышей, страдающих болезнью Альцгеймера, и в определённой степени увеличить продолжительность жизни подопытных животных [26].

Проведенные исследования демонстрируют, что различные механизмы тесно взаимосвязаны между собой и нарушение одного механизма влечет за собой другие изменения [24].

Кроме того, многочисленные эпидемиологические исследования показали, что истощение теломер тесно связано со старением, биологическими заболеваниями и смертностью [27]. Теломераза, которая активно экспрессируется в эмбриональных стволовых клетках для удлинения теломер, не обнаруживается в большинстве нормальных клеток человека [28]. Ullah M и Sun Z (2019) обнаружили, что нарушение активности теломеразы ускоряет старение стволовых клеток [29]. Кроме того, сообщается, что короткие теломеры могут быть ассоциированы с центральным ожирением [30], со снижением иммунного ответа на вакцинацию против гриппа [31], с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [32].

В качестве потенциальных факторов, замедляющих старение, активно изучаются сиртуины (SIRT) — группа сигнальных белков, участвующих в метаболизме и вовлеченных в детерминацию продолжительности жизни. Так, Ravi V, et al. (2019) сообщили, что удаление гена SIRT6 значительно влияет на работу сердца у мышей, а ингибирование mTOR может устранить негативные последствия удаления гена SIRT6 [33]. Кроме того, гены SIRT1 и SIRT3 способствуют здоровому старению млекопитающих [34].

БВ: понятие, биомаркеры, калькуляторы

БВ — обширное понятие, описывающее индивидуальный темп старения отдельного человека. БВ является показателем, который отражает морфофункциональные и физические характеристики индивида на определённом этапе жизни. Это дает возможность оценить функциональные способности организма человека в конкретный временной интервал, позволяет определить уровень изменений, связанных с процессом старения, эффективность лечебных и профилактических мероприятий, а также провести массовую диагностику темпа старения у населения во время профилактических осмотров и диспансеризации [35].

В педиатрической практике существуют критерии, по которым можно судить о БВ детей и подростков: степень полового созревания, окостенения скелета, зубной возраст, физиологические и биохимические показатели и психическое развитие. В практике врача-терапевта и других специалистов, занимающихся здоровьем взрослого населения, таких четких критериев нет. Именно поэтому в последнее время учеными проводятся поиски биомаркеров старения для выведения оптимальной формулы, по которой будет рассчитываться БВ.

В настоящее время существует множество способов определения БВ. Для оценки БВ возможно

использовать такой показатель, как длина теломер [36]. Еще один метод подразумевает использование анализа эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию генов, — метилирование ДНК. Метилирование ДНК происходит за счет присоединения метильной группы (CH₃-) к азотистому основанию нуклеотида — цитозину, таким образом осуществляется подавление экспрессии генов и синтез РНК становится невозможным.

В ряде исследований были выявлены специфические сайты CpG, претерпевающие возрастные изменения метилирования [37, 38]. Широко используемые предикторы возраста метилирования ДНК описали Horvath S (2013) [39] и Hannum G, et al. (2013) [40], впоследствии этот метод получил название "эпигенетические часы" (DNAmAges), которые тесно связаны с хронологическим старением. Алгоритм эпигенетических "часов Хорвата" основан на метилировании 353 сайтов CpGs ДНК, что позволяет предсказать эпигенетический возраст в различных тканях и клетках [39]. Модель эпигенетических "часов Ханнума" помогает определить возраст и скорость старения на основе состояния метилирования ДНК 71 сайта в образцах крови человека [40].

Главное отличие "часов Ханнума" от "часов Хорвата" состоит в их специфичности: образцы ДНК берутся из клеток крови, а не из любой ткани, как в случае метода S Horvath. В 2015 году Horvath S, et al. с коллегами провели исследование для выявления взаимосвязи между возникновением рака лёгкого и показателями эпигенетического возраста. После анализа данных 2029 человек было установлено, что ускорение эпигенетического возраста было связано с увеличением риска возникновения рака лёгкого, и эта взаимосвязь была сильнее у курильщиков и лиц > 70 лет [41]. Marioni RE, et al. в своем исследовании показали, что ускорение "эпигенетического возраста" по сравнению с хронологическим на 5 лет, увеличивало риск смерти у людей на 16% [42].

В 2016г было проведено исследование, описавшее взаимосвязь между ускоренным эпигенетическим старением и смертностью от онкологических и сердечно-сосудистых болезней и всех других причин. Для своей работы исследователи использовали "эпигенетические часы" Хорвата и Ханнума. Возраст метилирования ДНК оценивали в когорте из 1863 пожилых людей, участников исследования ESTHER (Epidemiological Study on Chances for Prevention, Early Detection, and Optimized Therapy of Chronic Diseases at Old Age), средний возраст которых был 62,5 лет. Полученные результаты показали, что эпигенетический возраст, превышающий хронологический, был связан с более высокой смертностью. Ускорение на 5 лет "эпигенетического возраста", определённого по методу Хорвата, увеличивало риск смерти на 22%, а с использованием

метода Ханнума — на 16% [43]. Четкая взаимосвязь между долгожительством и замедлением хода "эпигенетических часов" была также продемонстрирована на примере итальянских 100-летних долгожителей [44].

В 2016г международная команда исследователей во главе с S Horvath провели масштабный мета-анализ, в котором были исследованы данные 13089 человек из трех расовых/этнических групп: белых, латиноамериканцев и афроамериканцев. Эпигенетический возраст здесь также определялся двумя методами: "часами Хорвата" и "часами Ханнума". Было показано, что ускорение "эпигенетических часов" на 1 год (по сравнению с ХВ) повышало риск смерти от всех причин до 4%. Причём наблюдался и противоположный эффект: замедление хода "эпигенетических часов" приводило к снижению риска смерти. Кроме этого, исследователи обнаружили, что 5% людей имеют более быстрый ход БВ, что приводит к более короткой продолжительности жизни⁵. Ускоренное старение увеличивает риск смерти этих людей на 50% в любом взрослом возрасте [45].

DNAm PhenoAge — новый интегральный калькулятор биологического возраста, созданный в 2018г и позволяющий предсказывать исходы возраст-зависимых заболеваний и риск смерти [46]. На большой выборке (9926 человек) — участников исследования NHANES III (The third National Health and Nutrition Examination Survey), было определено 9 лабораторных параметров, включенных в DNAm PhenoAge: 1) Альбумин; 2) Креатинин; 3) Глюкоза; 4) С-реактивный белок; 5) Процент лимфоцитов; 6) Средний объём эритроцитов; 7) Ширина распределения эритроцитов; 8) Количество лейкоцитов; 9) Щелочная фосфатаза.

Исследователи определили 513 метилированных CpG сайтов, взаимосвязанных с вышеперечисленными лабораторными биомаркерами и способных прогнозировать фенотипический возраст. В дальнейшем данное заключение было подтверждено исследователями, которые использовали данные ряда крупных исследований: Women's Health Initiative (n=4207), Framingham Heart Study (n=2553), Normative Aging Study (n=657) и Jackson Heart Study (n=1747). Результаты продемонстрировали взаимосвязь DNAm PhenoAge с последующим повышением риска смерти на 4,5% независимо от ХВ.

Для исследования механизмов старения и оценки эффекта тех или иных воздействий на процессы старения, необходимо оценить биомаркеры, которые отражают разные биологические процессы, лежащие в основе старения. В настоящее время

⁵ University of California, Los Angeles (UCLA), Health Sciences. "Epigenetic clock predicts life expectancy." ScienceDaily. ScienceDaily, 28 September 2016. www.sciencedaily.com/releases/2016/09/160928141035.htm (05.04.2024).

отсутствуют стандарты в их разработке и клиническом применении. Для решения этой задачи был сформирован Biomarkers of Aging Consortium, в ходе работы которого предложены терминология, система классификации и система оценки биомаркеров старения, что необходимо для стандартизации их применения.

Американская федерация исследований по проблемам старения (American Federation for Aging Research, AFAR) предложила критерии, которым должны соответствовать биомаркеры старения [47]:

1. Предсказывать скорость старения (коррелировать со старением) и связанные с возрастом исходы.

2. Лежать в основе мониторинга процесса старения, а не последствий болезни (иметь возможность определить "здоровое старение").

3. Иметь возможность многократного безвредного тестирования как на людях, так и на экспериментальных животных.

4. Основываться на единых механизмах старения (т.е. на одинаковых процессах в организме человека и животных) [48, 49].

Поскольку эти требования оказались слишком строгими, и лишь немногие биомаркеры могут им соответствовать, в настоящее время не существует критериев золотого стандарта или метода разработки биомаркеров старения.

В настоящее время исследователями проводится разработка универсальных маркеров биологического старения, которые в будущем помогут ученым выйти на новый уровень понимания процессов и скорости старения. Таким образом, в настоящее время перед учеными стоит задача поиска необходимого набора биомаркеров с целью определения БВ.

Большую популярность в России приобрел метод определения БВ по В. П. Войтенко⁶ [50].

Формулы для расчета БВ:

Мужчины:

$$\text{ФБВ} = 26,985 + 0,215 \times \text{АДС} - 0,149 \times \text{ЗДВ} + 0,723 \times \text{СОЗ} - 0,151 \times \text{СБ}.$$

Женщины:

$$\text{ФБВ} = -1,463 + 0,415 \times \text{АДП} + 0,248 \times \text{МТ} + 0,694 \times \text{СОЗ} - 0,14 \times \text{СБ},$$

где АДП — пульсовое артериальное давление, АДС — систолическое артериальное давление, ЗДВ — продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (сек), МТ — масса тела (кг), СБ — статическая балансировка, СОЗ — индекс самооценки здоровья (балл); проводится с помощью анкеты, включающей 29 вопросов, ФБВ — фактический биологический возраст.

⁶ Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко: учеб. пособие. Владивосток: ВГМУ, 2001. р. 22-27. (25.03.2024).

Еще один метод определения БВ — шкала "Bio-age"⁷, включающая в себя 11 показателей: 1) содержание жировой массы тела (ЖМТ, %); 2) содержание активной клеточной массы (АКМ, %); 3) содержание общей воды (ОВ, %); 4) основной обмен (ОсОб, ккал); 5) лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); 6) уровень общего холестерина (ХЛ, ммоль/л) в сыворотке крови; 7) уровень глюкозы (ГЛ, ммоль/л); 8) систолическое артериальное давление (САД); 9) жизненный индекс (ЖИ, %), рассчитанный по формуле: ЖЕЛ / МТ × 100%, где ЖЕЛ — жизненная емкость легких, МТ — масса тела; 10) силовой индекс (СИ, %), рассчитанный по формуле: ДПК / МТ × 100%, где ДПК — динамометрия правой кисти, МТ — масса тела; 11) показатель активности регуляторных систем (ПАРС), вычисляемый в баллах по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов; ПАРС определялся с помощью компьютерной программы оценки уровня здоровья "Ритм-экспресс".

Несколько методов определения БВ были разработаны пермскими исследователями при участии Белозерова Л. М.⁸: методы определения БВ по физической работоспособности, умственной работоспособности, физической и умственной работоспособности, биоэлектрической активности головного мозга, антропометрии, метод эхокардиографии, спирографии, данным общего и биохимического анализа крови^{9,10} [51].

Легко воспроизводимым методом определения БВ является метод Горелкина А. Г.¹¹. В этом методе используются антропометрические данные: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рост (Р) и масса тела (МТ) человека. В первую очередь

⁷ Орлова Н.В., Чукаева И.И. Организация и функционирование Центров здоровья. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2010. р. 11-12. (25.03.2024).

⁸ Патент № 2102924 Российская Федерация, МПК А63В 71/00 (2006.01), А63В 71/00 (2021.05) Способ определения биологического возраста человека: № 94038542/14: заявлено 12.10.1994: опубл. 27.01.1998. Белозерова Л. М.; патентообладатель Белозерова Л. М. (13.12.2023).

⁹ Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь: Пермская гос.мед.акад., 2000. р. 56. ISBN 5-7812-0017-7. (19.04.2024).

¹⁰ Белозерова Л.М. Работоспособность и возраст. Пермь, 2001. р. 328. ISBN 5-94604-007-5 (19.04.2024).

¹¹ Патент № 2387374 Российская Федерация, МПК А61В 5/107 (2006.01). Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: № 2008130456: заявлено 22.07.2008: опубликовано 27.04.2010/Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б.; патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. — 5 с. (13.12.2023) Горелкин А.А., Пинхасов Б.Б. Патент 2387374. Описание изобретения к патенту, 1. 27.04.2010 Бюл. № 12 (13.12.2023).

рассчитывается коэффициент скорости старения (КСС) по формуле:

— для мужчин $KCC_M = (OT \times MT) / (OB \times P^2 \times (17,2 + 0,31 \times PL + 0,0012 \times PL^2))$,

где $PL = KB - 21$;

— для женщин $KCC_{\text{ж}} = (OT \times MT) / (OB \times P^2 \times (14,7 + 0,26 \times PL + 0,001 \times PL^2))$,

где $PL = KB - 18$; где KB — календарный возраст, PL — разница лет между KB и возрастом онтогенетической нормы.

- $KCC \leq 0,95$ — замедленный темп старения,
- $KCC > 1,05$ — ускоренный темп старения,
- $0,95 \leq KCC \leq 1,05$ — нормальный темп старения.

БВ определяется по формулам:

— для мужчин $BV = KCC_M \times (KB - 21) + 21$;

— для женщин $BV = KCC_{\text{ж}} \times (KB - 18) + 18$.

Исследователи из Национального исследовательского Нижегородского государственного университета имени Н. И. Лобачевского разработали калькулятор БВ на основе метаанализа Levine ME, et al. (2018), в котором используются данные общего анализа крови (лимфоциты, средний объем эритроцита, ширина распределения эритроцитов по объему, количество лейкоцитов) и биохимического анализа крови (альбумин, креатинин, С-реактивный белок, глюкоза, щелочная фосфатаза) [52].

Morris JF и Temple W (1985) была предложена формула для оценки "возраста легких" [53]: для мужчин "возраст легких" = $2,87 \times \text{рост (в дюймах)} - (31,25 \times \text{ОФВ1 (в л)} - 39,375)$; для женщин "возраст легких" = $3,56 \times \text{рост (в дюймах)} - (40 \times \text{ОФВ1 (в л)} - 77,28)$, где ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 сек.

С помощью этой разработки было проведено рандомизированное контролируемое исследова-

ние, целью которого стала оценка влияния информирования людей об их предполагаемом спирометрическом "возрасте легких" в качестве стимула для отказа от курения [54]. Представленные результаты подтвердили, что обсуждение с пациентом его "возраста легких" эффективно и содействует отказу от курения. Таким образом, разработка такого рода расчетных индексов может оказаться полезной для проведения профилактического консультирования с целью мотивации пациентов, в т.ч. для отказа от вредных привычек, коррекции модифицируемых факторов риска и мотивации к здоровому образу жизни у населения.

Заключение

Подводя итог настоящему обзору литературы, следует подчеркнуть важность дальнейшего изучения механизмов старения, которые позволят более целенаправленно подходить к разработке маркеров старения и их использования для расчета БВ как изолированно, так и в различной комбинации. Определение БВ позволяет определить индивидуальную скорость старения человека, причем важно уточнить траекторию старения; идет ли она по пути естественного (нормального, физиологического) или напротив по пути преждевременного (патологического) старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600136-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

Литература/References

1. Zhaboeva SL, Radchenko OR. Medical-social age-associated syndromes as a possible object of preventive impact. Gerontology. 2017;5(4):12-8. (In Russ.) Жабоева С. Л., Радченко О. К. Медико-социальные возраст-ассоциированные синдромы как возможный объект профилактического воздействия. Геронтология. 2017;5(4):12-8.
2. Frolkis VV. Aging and old age. Biology of aging. L.: Nauka. 1988. p. 5-23 (In Russ.) Фролькис В. В. Старение и старость. Биология старения. Л.: Наука, 1988. с. 5-23. ISBN: 5-02-025734-6.
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell. 2014;159:709-13. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153:1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
5. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: a quest. Aging Cell. 2020;19:e13080. doi:10.1111/acel.13080.
6. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, et al. Heterogeneity in healthy aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(6):640-9. doi:10.1093/gerona/glt162.
7. Gott A, Andrews C, Larriaga Hormigos M, et al. Chronological age, biological age, and individual variation in the stress response in the European starling: a follow-up study. Peer J. 2018;6:e5842. doi:10.7717/peerj.5842.
8. Zhu Z, Hu W, Chen R, et al. Retinal age gap as a predictive biomarker of stroke risk. BMC Med. 2022;20(1):466. doi:10.1186/s12916-022-02620-w.
9. Jones DT, Lee J, Topol EJ. Digitising brain age. The Lancet. 2022;400(10357):988. doi:10.1016/S0140-6736(22)01782-2.
10. Scott LC, Yang Q, Dowling NF, et al. Predicted heart age among cancer survivors—United States, 2013-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(1):1-6. doi:10.15585/mmwr.mm7001a1.
11. Bryantseva OV, Prashchayev KI. Medical aspects of premature ageing: modern condition of the problem. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2011;4(99):23-7. (In Russ.) Брянцева О. В., Процаев К. И. Медицинские аспекты преждевременного старения: современное состояние проблемы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2011;4(99):23-7.
12. Jackson SH, Weale MR, Weale RA. Biological age — what is it and can it be measured? Arch Gerontol Geriatr. 2003;36(2):103-15. doi:10.1016/s0167-4943(02)00060-2.
13. Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. Exp Gerontol. 1988;23(4-5):223-39. doi:10.1016/0531-5565(88)90025-3.

14. Diebel LWM, Rockwood K. Determination of biological age: geriatric assessment vs. biological biomarkers. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(9):104. doi:10.1007/s11912-021-01097-9.
15. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, et al. Biomarkers of aging. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;2:392-402. doi:10.2741/s72.
16. Plakuev AN, Yuryeva MYu, Yuryev YuYu. Modern concepts of ageing and assessment of human biological age. *Ekologiya che-loveka (Human Ecology)*. 2011;4:17-25. (In Russ.) Плакуев А. Н., Юрьева М. Ю., Юрьев Ю. Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. *Экология человека*. 2011;4:17-25.
17. Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022;23(12):715-27. doi:10.1038/s41576-022-00511-7.
18. Lazebnik L. Starenie i polimorbidnost. *Consilium Medicum*. 2005;7(12):993-6. (In Russ.) Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum*. 2005;7(12):993-6. ISSN: 2075-1753 (Print) ISSN: 2542-2170 (Electronic).
19. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012;111(2):245-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
20. Fomina ES, Nikiforov VS. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):196-202. (In Russ.) Фомина Е. С., Никифоров В. С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(3):196-202. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202.
21. Chernysheva EN, Panova TN, Zhivchikova EV. The biological age and aging rate coefficient in patients with metabolic syndrome. *Astrakhan medical journal*. 2013;8(2):83-7. (In Russ.) Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Живчикова Е. В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(2):83-7.
22. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenkov II. Physiological and early aging. Modern view of the problem. *Meditsinskie novosti*. 2015;2(245):36-45. (In Russ.) Пристром М. С., Пристром С. Л., Семенов И. И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. *Медицинские новости*. 2015;2(245):36-45.
23. Oh HS, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature*. 2023;624(7990):164-72. doi:10.1038/s41586-023-06802-1.
24. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165-87. doi:10.1007/s10522-021-09910-5.
25. Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1549-58. doi:10.1016/j.ebiom.2015.07.029.
26. Sorrentino V, Romani M, Mouchiroud L, et al. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid- β proteotoxicity. *Nature*. 2017;552(7684):187-93. doi:10.1038/nature25143.
27. Mensà E, Latini S, Ramini D, et al. The telomere world and aging: analytical challenges and future perspectives. *Ageing Res Rev*. 2019;50:27-42. doi:10.1016/j.arr.2019.01.004.
28. Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing. *Sub-cell Biochem*. 2018;90:221-308. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_9.
29. Ullah M, Sun Z. Klotho deficiency accelerates stem cells aging by impairing telomerase activity. *J Gerontol Ser A*. 2019;74:1396-407. doi:10.1093/gerona/gly261.
30. García-Calzón S, Gea A, Razquin C, et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):177-82. doi:10.1038/ijo.2013.68.
31. Najarro K, Nguyen H, Chen G, et al. Telomere Length as an Indicator of the Robustness of B- and T-Cell Response to Influenza in Older Adults. *J Infect Dis*. 2015;212(8):1261-9. doi:10.1093/infdis/jiv202.
32. Hammadah M, Al Mheid I, Wilmot K, et al. Telomere Shortening, Regenerative Capacity, and Cardiovascular Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(7):1130-8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309421.
33. Ravi V, Jain A, Khan D, et al. SIRT6 transcriptionally regulates global protein synthesis through transcription factor Sp1 independent of its deacetylase activity. *Nucleic Acids Res*. 2019;47:9115-31. doi:10.1093/nar/gkz648.
34. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1799-809. doi:10.1681/asn.2017111218.
35. Polidori MC. Aging hallmarks, biomarkers, and clocks for personalized medicine: (re)positioning the limelight. *Free Radic Biol Med*. 2024;215:48-55. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.012.
36. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, et al. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-30. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.062.
37. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):805-13. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.014.
38. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, et al. Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. *PLoS Genet*. 2012;8(4):e1002629. doi:10.1371/journal.pgen.1002629.
39. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115.
40. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-67. doi:10.1016/j.molcel.2012.10.016.
41. Levine ME, Hosgood HD, Chen B, et al. DNA methylation age of blood predicts future onset of lung cancer in the women's health initiative. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(9):690-700. doi:10.18632/aging.100809.
42. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol*. 2015;16(1):25. doi:10.1186/s13059-015-0584-6.
43. Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics*. 2016;8:64. doi:10.1186/s13148-016-0228-z.
44. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)*. 2015;7:1159-70. doi:10.18632/aging.100861.
45. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):1844-59. doi:10.18632/aging.101020.
46. Fransquet PD, Wigglesworth J, Woods RL, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):62. doi:10.1186/s13148-019-0656-7.
47. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(3):030501. doi:10.11613/BM.2019.030501.
48. 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):B560-7. doi:10.1093/gerona/59.6.b560.

49. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29-36. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
50. Vojtenko VP. Health of the Healthy: An Introduction to Sonology. Kiev: Zdorov'e, 1991. p. 245. (In Russ.) Войтенко В.П. Здоровье здоровых: введение в санологию. Киев: Здоровье, 1991. с. 245. ISBN: 5-311-00623-4.
51. Belozeroва LM, Odegova TV. Definition of biological age by spirography. *Clinical gerontology*. 2006;12(3):53-6. (In Russ.) Белозерова Л.М., Одегова Т.В. Метод определения биологического возраста по спирографии. *Клиническая геронтология*. 2006;12(3):53-6.
52. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573-91. doi:10.18632/aging.101414.
53. Morris JF, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med*. 1985;14(5):655-62. doi:10.1016/0091-7435(85)90085-4.
54. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7644):598-600. doi:10.1136/bmj.39503.582396.25.