

Теория, методы и алгоритмы диагностики старения

В. Н. Крутько, В. И. Донцов, Т. М. Смирнова

Достижения современной геронтологии позволяют ставить на повестку дня вопрос о практической реализации задачи управления процессами старения, задачи радикального увеличения периода активной, полноценной, трудоспособной жизни человека, соответственно сокращая относительную долю лет старческой немощности. Одной из центральных проблем здесь является разработка точных количественных методов диагностики процессов, связанных со старением и процессов старения как такового.

1. Сущность и значение понятия биологического возраста

Понятие биологического возраста (БВ) появилось в результате осознания геронтологами неравномерности старения. Один из общих законов геронтологии гласит: «Стареют все и все внутри всех с разной скоростью». Поэтому при одном и том же астрономическом или календарном возрасте (КВ) различных индивидов, степень постарения их организмов в целом, а также отдельных органов, элементов и систем их организмов, будет различна. Следовательно, появляется потребность оценки степени старения или уровня жизнеспособности организма и его элементов, что является одной из ключевых задач профилактической геронтологии, поскольку такая оценка позволяет объективно зарегистрировать темп старения и его изменения при лечебно-профилактических воздействиях. Существуют различные подходы к получению вышеупомянутой оценки, например можно измерять степень отклонения различных структурно-функциональных характеристик организма от нормы (биомаркеров) и таким образом оценивать степень их постарения или износа. Однако, все большую популярность и распространение получает в настоящее время оценка старения с помощью показателя БВ. Можно дать следующее определение понятия биологического возраста. Биологический возраст (БВ) — это показатель уровня развития, изменения или износа структуры или функции элемента организма, функциональной системы или организма в целом, выраженный в единицах времени, путем соотнесения значений определяющих эти

процессы биомаркеров старения с эталонными среднестатистическими зависимостями изменений этих биомаркеров от календарного возраста. Данное соотношение может быть выполнено как с помощью непосредственного наложения на стандартную кривую графика-эталона, так и с помощью некоторой вычислительной процедуры, например, с помощью регрессионной модели оценки данных. Таким образом, БВ — это характеристика любого меняющегося с возрастом процесса или биомаркера, но есть классы или группы этих процессов и элементов, отличающиеся спецификой и поэтому имеющие свои специальные названия. Данные классы имеют пересечения, их определения у различных авторов могут отличаться, поэтому приведем ниже систему определений, наиболее приемлемую с точки зрения полноты представления процессов старения, с одной стороны, и специфичности классов различных процессов, с другой. Календарный возраст (КВ) — отражает старение организма и его систем в среднем для популяции, дает стандартные средние вероятности смерти и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), — это объективный показатель, связанный с физическим течением времени и выражаемый в абсолютных физических единицах времени; Функциональный возраст (ФВ) — отражает возрастную динамику физиологических функций и функциональных резервов, способность человека функционировать. Некоторые из этих процессов могут существенно не влиять на ОПЖ, но определять качество жизни, а некоторые могут влиять на ОПЖ. ФВ может заметно уменьшаться в результате тренировки. При оценке ФВ желательно учитывать показатели мышечной и умственной работоспособности. Патологический возраст (ПВ) — это отражение временной динамики количества и интенсивности болезней и предболезненных состояний индивида, влияющих на ОПЖ. Характеристика ПВ определяет специфику лечения, профилактики и геропрофилактики. Психологический возраст (ПсВ) — группа показателей, характеризующих возрастные изменения психики. В дополнение к показателям биовозраста для прогноза витальной траектории (прогноза ОПЖ и зависящего от возраста уровня здоровья) необходимо определять также факторы риска (ФР) — наследственные и приобретенные факторы, сокращающие продолжительность жизни, которые следует учитывать и по возможности снижать профилактическими мерами, и факторы долголетия (ФД) — генетические и внешнесредовые факторы, увеличивающие продолжительность жизни, например — наличие в роду долгожителей, сбалансированная низкокалорийная диета, доброжелательный, устойчивый тип личности и другие характеристики, важные для практики и индивидуализации планируемых геропрофилактических мероприятий.

2. Общие подходы к количественной оценке процессов старения человека

При оценке процесса старения у человека обычно учитывают несколько групп характеристик, предполагающих различные типы профилактических воздействий на них с целью коррекции. При старении чело-

века наблюдается ряд изменений физиологических показателей. Наиболее выраженными и типичными являются следующие:

- снижение уровня основного обмена — на 20 % от уровня, наблюдаемого в 25–30 лет;
- снижение скорости проведения нервных импульсов — на 15 %;
- снижение содержания внутриклеточной воды — в среднем на 25 %;
- снижение сердечного индекса — на 30–35 %;
- снижение скорости клубочковой фильтрации — на 40–45 %;
- снижение почечного кровотока (по диодрасту) — на 50–55 %;
- снижение максимальной емкости легких — на 55–60 %;
- снижение скорости кровотока — на 65–70 %;
- снижение числа клеток (в разных органах — на 5–15 %);
- выраженное снижение скорости самообновления органов в результате снижения потенциала клеточного роста (например, в печени движение изотопной метки *in vivo* замедляется в десятки раз).

Типичным является разновременное начало изменений для разных органов, разная степень выраженности изменений, иногда разнонаправленность изменений (обычно как результат развития компенсационных процессов), зачастую выраженные индивидуальные различия. Достаточно однородные изменения отмечены для некоторых функций, например:

- повышение скорости пульсовой волны как отражение возрастного артериосклероза;
- увеличение порога восприятия звука;
- увеличение расстояния ближнего зрения как отражение снижения аккомодации (ввиду уплотнения хрусталика).

В целом, также довольно типичны: поседение волос, снижение числа желез кожи и слизистых, что ведет к снижению выделения пищеварительных соков (часто с нарушениями соотношения ферментов), снижение уровня лактазы (наблюдается особенно часто), что ведет к плохой переносимости молока в старости. Многие болезни не только увеличивают физиологический возраст — ограничивают функциональные возможности организма, но некоторые из них прямо влияют на механизмы старения, имитируя более старший БВ и сокращая жизнь. При выборе показателей для оценки биологического возраста из огромного множества возможных биомаркеров следует учитывать ряд требований, выполнение которых существенно повышает информативность и качество оценки:

1. Показатель БВ обязательно должен значительно изменяться (желательно в несколько раз) в промежутке времени от половозрелости до глубокой старости.
2. Показатель БВ должен быть высоко коррелированным с КВ.
3. Межиндивидуальная дисперсия показателя не должна превышать величины изменения его среднего значения с возрастом за 5-летний временной интервал.

4. Должна иметь место низкая чувствительность выбранного показателя к болезням (болезни не должны имитировать изменение показателя БВ).
5. Обязательно должно наблюдаться изменение показателя БВ для всех членов популяции с возрастом.
6. Желательно, чтобы тестирование показателя БВ было простым для экспериментатора и легким для обследуемого.
7. Предпочтительны аппаратные методы тестирования с дистанционным и пассивно-контактным типом съема сигнала.
8. Показатель БВ должен быть индикатором достаточно значимого процесса возрастной физиологии и должен иметь смысловую, морфологическую и функциональную интерпретацию, отражать степень возрастной дезинтеграции организма или системы.

Кроме этого, при определении БВ желательно учитывать показатели патологического возраста; предусмотреть оценку профиля старения по системам и органам; учитывать апробированные в мировой практике тесты и формулы и современные средства информатики. Имеющиеся в литературе исследования возрастных изменений различных множеств физиологических показателей методами факторного анализа продемонстрировали возможность объединения ряда показателей в группы, мало коррелирующие друг с другом, но достаточно хорошо коррелирующие внутри группы, что дает возможность говорить о профиле или типе старения, что особенно важно для конкретного индивида. Старение у человека протекает индивидуально и характеризуется: с качественной точки зрения — типом старения; с количественной — темпом старения; с точки зрения структуры старения — соотношениями темпов старения различных систем организма, т. е. профилем старения. Выделяют несколько типов старения, соответственно ведущему патологическому процессу. Наиболее типичны следующие:

- сердечно-сосудистый;
- эндокринный;
- нервно-психический;
- обменный;
- смешанный и др.

Профиль старения определяется по соотношению темпов старения различных органов и систем, стареющих неравномерно. Обычно описывают профиль старения по показателям сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, нервно-психической и анализаторной систем. Стандартами для количественной характеристики старения являются средние для человека темпы старения различных органов и систем. Для популяции скорость старения определяют, вычисляя показатели формулы Гомперца. Об индивидуальной скорости старения можно судить по соотношению БВ/КВ. Изменения в скорости старения индивида под действием средств профилактики старения (геропротекторов) определяют путем последовательного расчета БВ в течение нескольких лет.

3. Тесты определения биовозраста

Для определения биологического возраста человека различными группами отечественных и зарубежных исследователей предложены различные наборы тестов. К настоящему времени не имеется сравнительного анализа этих наборов по каким-либо критериям качества. Детальные описания методик тестирования можно найти в соответствующих справочниках по физиологии, клинической диагностике, лабораторной диагностике и т. д. В настоящих рекомендациях мы ограничимся только их общим обзором и систематизацией по классам. Итак, для определения БВ используются показатели различных классов:

1. Показатели внешних проявлений старения:

- поседение волос (баллы);
- облысение (баллы).

2. Морфологические показатели:

- вес;
- рост;
- рост сидя;
- ширина носа;
- длина уха;
- ширина плеч;
- толщина живота;
- толщина складки кожи (плечо).

3. Физиологические функции в покое:

- аудиометрия — верхняя частотная граница слышимости (кГц);
- аудиометрия — порог слышимости (в дБ) на частоте обычно 4 кГц;
- острота зрения;
- расстояние ближней точки зрения;
- сила кисти доминирующей руки;
- ЧСС в покое;
- систолическое артериальное давление;
- диастолическое артериальное давление;
- пульсовое давление;
- давление кислорода артериальное;
- ЖЕЛ;
- антефлексия позвоночника (градусы);
- ретрофлексия позвоночника (градусы);
- изгиб вбок (градусы);
- эластичность кожи (с).

4. Психологические и нервно-психические показатели:

- статическая балансировка на левой ноге (с);
- тест распознавания картинок;
- категориальный картиночный тест (время и число ошибок);
- символный тест Векслера;
- тест на концентрацию внимания по Bourdon;
- тест на скорость движения пальцев (скорость закрашивания 10 кружков);
- время реакции выбора (из 4 рисунков);
- точность рук (№ кружка из суживающегося ряда с точным попаданием);
- тест постукивания;
- световая экстинкция (с);
- координационная проба «рука — глаз»;
- цветовой тест;
- тест на концентрацию внимания Ландольта;
- тест концентрации внимания в лабиринтном тесте;
- время звуковой реакции (мСек);
- время световой реакции (мСек);
- вибрационная чувствительность.

5. Нагрузочные тесты:

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

6. Биохимические и клинические показатели:

- число эритроцитов и гемоглобин;
- СОЭ;

- общий белок;
- азот мочевины крови;
- щелочная фосфатаза крови;
- холестерол крови;
- кальций крови;
- альбумин крови;
- глутамат-трансаминаза;
- соотношение альбумин/глобулин крови;
- глутоксалацетат-трансфераза;
- фибриноген крови;
- триглицериды крови;
- фосфолипиды крови;
- креатинин крови;
- мочевая кислота крови;
- кариесный зубной индекс.

Все перечисленные показатели практически в произвольных сочетаниях используются теми или иными школами по определению БВ. Число используемых показателей также значительно варьирует от 37 для Лейпцигского университета до 3 в некоторых тестах Финляндского университета Juvaskyla. Не удастся однозначно ответить на вопрос, какое же число показателей оптимально для определения БВ. Ясно, однако, что увеличение числа показателей более 10–15 мало что дает в отношении точности определения БВ, небольшое же число показателей БВ (3–4) не позволяет дифференцировать типы и профиль старения. Оптимальным, видимо, является набор из наиболее отличающихся тестов, охватывающих различные системы и органы и отражающих:

- возрастную физиологию;
- возрастную хроническую патологию;
- пределы адаптации и функциональные резервы;
- физическую и умственную работоспособность;
- характеристики постарения наиболее важных систем организма;
- самооценку состояния.

До конца нерешенным остается вопрос о том, какие же показатели максимально пригодны для определения БВ, ввиду их значительной физиологической и индивидуальной вариации. Для ответа на этот вопрос полезно учитывать такой критерий как отношение изменения величины биомаркера старения в течение жизни к межиндивидуальному разбросу его значения. Этот критерий дает следующую оценку степени пригодности разных показателей (оценки приближенные, так как разные авторы дают весьма различающиеся разбросы данных):

- 1) аудиометрия (оба теста) — 12 раз/10 %;
- 2) расстояние ближней точки зрения — более чем 10 раз/менее 10 %;

- 3) дегидроэпиандростерон сыворотки крови (DHEA-S) — 5 раз/10 %;
- 4) эстрадиол: мужчины — 3 раза (равномерно в течение жизни)/10 %, женщины — 10 раз (неравномерно в течение жизни)/10 %;
- 5) реакция бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ) 3 раза/10 %;
- 6) максимальное потребление кислорода — стандартный тест определения физического состояния у здоровых лиц — 80 %/10 %;
- 7) эластичность кожи — 100 раз/10 раз;
- 8) статическая балансировка на левой ноге — 3,5 раза/40 %.

4. Гетерохронность старения — профиль и тип старения

Старение развивается в значительной мере индивидуально как в отношении целостного организма (индивидуальный темп старения), так и в отношении структуры старения — того, какие органы и системы стареют раньше и в какой мере. Нормальный темп старения целостного организма можно представить в координатах БВ — КВ как прямую, делящую угол координат пополам и равно отстоящую в каждой точке от осей БВ и КВ (рис. 1). Тогда равноускоренное старение характеризуется параллельным сдвигом графика старения вверх, а равномерно замедленное — вниз. Ускоренный и замедленный темп старения, соответственно, характеризуется изменением угла наклона графика.

Здесь же представлена типичная ошибка, характерная для разных методик определения БВ — обычно имеет место хорошая точность определения БВ только для среднего возраста и систематическое искажение данных в молодом и пожилом возрасте: типично представление более

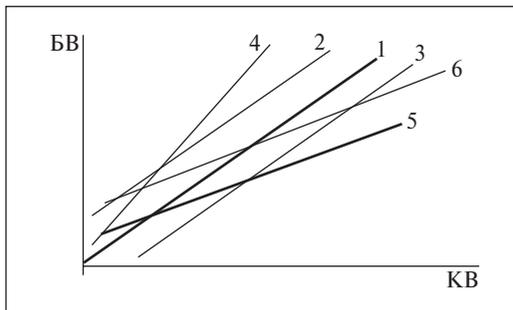


Рис. 1. Общий вид показателя старения целостного организма в координатах «биологический возраст — календарный возраст»: 1 — теоретическая идеальная кривая; 2 — равномерно ускоренное старение; 3 — равномерно замедленное старение; 4 — равномерно ускоренный темп старения; 5 — равномерно замедленный темп старения; 6 — обычно получаемая кривая измерения БВ с типичной ошибкой (завышение данных в ранних и занижение в поздних возрастах)

старыми молодых и более молодыми старых лиц. Данная систематическая ошибка не является отражением биологических особенностей старения. Она представляет собой некий «математический артефакт», возникающий в связи с тем, что при построении регрессионных моделей для вычисления биовозраста осуществляется двойная регрессия календарного возраста на самого себя. Учет данного артефакта при вычислении биологического возраста осуществляется с помощью так называемого «должного биологического возраста» (ДБВ). Вычисленный БВ сравнивается с ДБВ, а не с КВ. ДБВ рассматривается в литературе как некий имеющий биологический смысл объективный популяционный стандарт. Однако, на самом деле, ДБВ — это чисто математический, а не биологический феномен. Никакими биологическими законами нельзя объяснить, почему ДБВ индивида в молодом возрасте должен быть всегда больше, чем его КВ, а в старом — всегда меньше. ДБВ не является также устойчивым объективным феноменом, так как его значение очень сильно зависит от субъективных обстоятельств: среднего возраста референтной популяции, вида набора биомаркеров и их дисперсий, нелинейностей в возрастной динамике биомаркеров. Поэтому желательно строить такие модели для оценки БВ, которые характеризуются статистически незначимыми отличиями ДБВ от КВ. Тогда плохо интерпретируемый биологически феномен ДБВ можно не принимать в рассмотрение и естественным образом сравнивать вычисленное значение БВ с КВ индивида, определяя в явном виде на сколько лет он по биологическому возрасту моложе или старше своего календарного возраста. Многие показатели состояния организма, например уровни половых гормонов, артериальное давление и др., изменяются с возрастом существенно нелинейно, близкий к экспоненциальному рост, характерен для показателей ближней точки зрения, слухового порога и эластичности кожи, но часто достаточна и линейная аппроксимация показателей БВ (рис. 2–9).

Авторами настоящего пособия предлагается ниже вариант модели биовозраста, учитывающий реальный нелинейный характер изменения биомаркеров старения с возрастом, позволяющий избавиться от вышеупомянутого артефакта ДБВ и дающий более точную оценку биовозраста по сравнению с широко распространенной «киевской методикой» на основе минимального набора биомаркеров.

На показателях остроты зрения хорошо иллюстрируется еще одна проблема, связанная уже с методом обработки и представления данных: при выражении этих показателей в миллиметрах имеет место увеличение степени разброса данных с возрастом, тогда как при выражении тех же величин в диоптриях наблюдается снижение абсолютного значения разбросов данных. Таким образом, чисто математические особенности анализа и представления биологических данных могут существенно влиять на оценку полученных результатов, особенно когда мы пытаемся более детально охарактеризовать старение, определяя его профиль и тип.

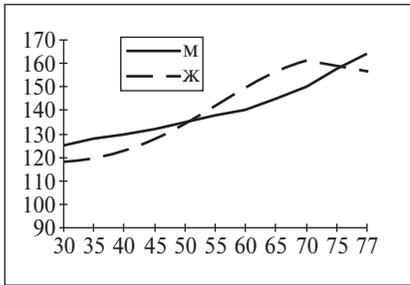


Рис. 2. Изменение с возрастом систолического артериального давления: по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — давление в мм. рт. ст.

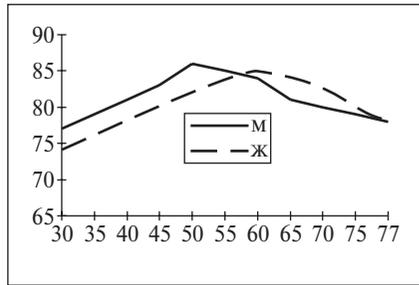


Рис. 3. Изменение диастолического артериального давления с возрастом: по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — давление в мм. рт. ст.

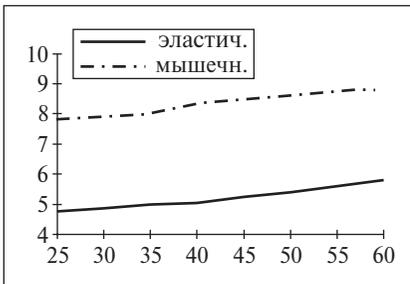


Рис. 4. Изменение скорости пульсовой волны с возрастом по артериям мышечного и эластичного типа: по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — данные в м/с

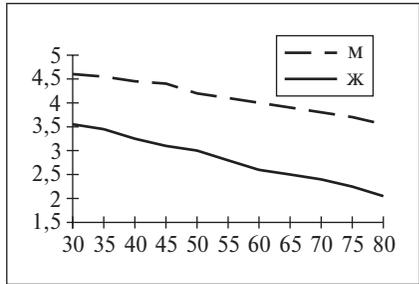


Рис. 5. Изменение жизненного объема легких с возрастом: по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — ЖЕЛ в литрах

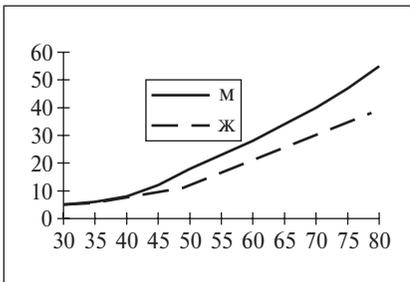


Рис. 6. Изменение с возрастом остроты слуха (в дБ при 4 000 Гц): по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — порог слуха в дБ

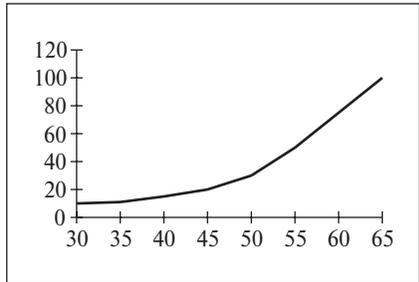


Рис. 7. Изменение остроты зрения с возрастом: по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — расстояние ближней точки зрения (в мм)

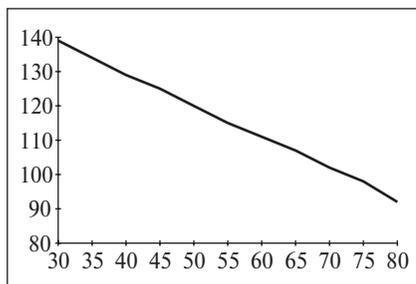


Рис. 8. Изменение с возрастом скорости мелких движений кисти (постукивания): по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — число постукиваний за 30 с

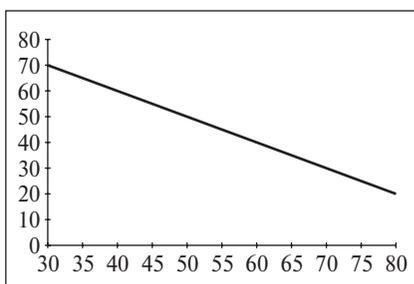


Рис. 9. Изменение с возрастом устойчивости (статического баланса на одной ноге): по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — время стояния на одной ноге

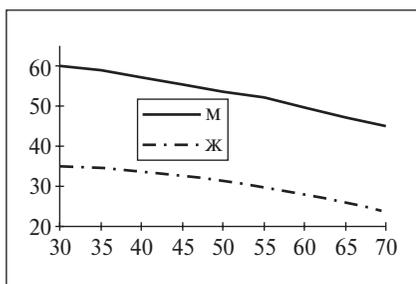


Рис. 10. Изменение с возрастом силы кисти рук (динамометрия): по горизонтали — возраст в годах; по вертикали — сила кисти (кг силы)

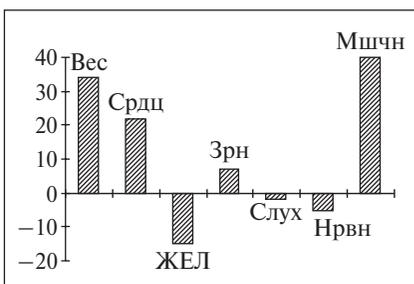


Рис. 11. Профиль старения — пример: по горизонтали — показатели; по вертикали — изменения (в процентах)

Все вышесказанное характеризует большой удельный вес теории, описывающей суть процесса старения, и методологии обработки результатов измерения показателей старения в вопросе о биологическом возрасте.

Следует разносторонне подходить к оценке показателей старения, учитывая ряд показателей: БВ, ПВ, ФВ, ПсВ, ФР и ФД, профиль и тип старения. Для определения профиля старения следует сравнить степень старения различных систем, отобразив результат на одном графике, например, в виде процентов отклонения от статистической нормы (рис. 11).

Представляется важным для наглядности привести кривые изменения с возрастом ряда физиологических показателей (рис. 2–10), используемых в тесте определения БВ, разработанном в Институте геронтологии АМН СССР в Киеве и утвержденном Минздравом СССР в 1984 г. в качестве типовой методики определения БВ. Данные по возрастному изменению показателей взяты из обобщающей монографии W. Dean (1988).

5. Определение биовозраста методом множественной регрессии

При использовании различных тестов определения БВ для каждого обследуемого регистрируется некоторый набор количественных показателей M_1, M_2, \dots, M_n — так называемых маркеров старения. Полученные данные можно анализировать двумя способами — либо строить профиль старения, характеризующий уровень износа отдельных структурных элементов или функций организма, или же строить комплексный показатель старения. В последнем случае БВ должен быть представлен в виде некоторой функции маркеров. Наиболее простой и распространенной формой такого представления является линейная регрессионная зависимость:

$$\text{БВ} = A + B_1M_1 + B_2M_2 + \dots + B_nM_n, \quad (7.1)$$

где A, B_1, B_2, \dots, B_n — постоянные коэффициенты.

Сущность метода множественной линейной регрессии заключается в нахождении таких значений коэффициентов, которые минимизируют разность между значениями календарного возраста (КВ) и его регрессионным выражением ($\text{КВ}_{\text{рег}}$) в виде линейной комбинации маркеров для референтной популяции, для которой были проведены измерения маркеров:

$$\text{КВ}_{\text{рег}} = A + B_1M_1 + B_2M_2 + \dots + B_nM_n. \quad (7.2)$$

Полученное выражение для $\text{КВ}_{\text{рег}}$ отождествляют с БВ (т. е. полагают $\text{БВ} = \text{КВ}_{\text{рег}}$). Качество полученной аппроксимации оценивают по величине коэффициента корреляции r между двумя выборками — набором реальных значений КВ для референтной популяции и набором расчетных значений БВ. Квадрат коэффициента корреляции (r^2), значение которого обычно приводят в процентах, называется коэффициентом множественной детерминации. Эта величина показывает, какую часть вариации БВ можно объяснить за счет представления БВ в виде функции от набора маркеров.

При любом линейном регрессионном методе определения БВ для лиц молодых возрастов расчетные значения БВ оказываются в среднем выше КВ, а для старших возрастов, наоборот, величина БВ в среднем ниже КВ. Поэтому в целях компенсации этого смещения вводится понятие должного биологического возраста (ДБВ), который определяется в виде линейной функции от КВ:

$$\text{ДБВ} = a + b \text{КВ}, \quad (7.3)$$

где коэффициенты a и b определяются путем линейной регрессии БВ на КВ. При этом $b = r^2$. Вследствие значительных половых различий процессов старения, формулы для БВ и ДБВ определяют отдельно для мужчин и женщин.

Показатель ДБВ, выраженный через КВ, принимают за популяционный стандарт старения. В качестве показателя, характеризующего степень постарения индивидуума по сравнению с его ровесниками, используют либо разность ($БВ - ДБВ$), либо отношение ($БВ/ДБВ$). Индивидуум, для которого $БВ - ДБВ > 0$, или, что эквивалентно, $БВ/ДБВ > 1$, считается более старым, если же $БВ - ДБВ < 0$ ($БВ/ДБВ < 1$), — более молодым по сравнению с популяционным стандартом для своего КВ.

В настоящее время разработано огромное количество методов определения БВ с помощью моделей множественной линейной регрессии. Обзор таких методов можно найти, например, в работах W. Dean (1988) и Л. М. Белозеровой (1999, 2000). W. Dean, в частности, отмечает, что в геронтологической литературе крайне редко встречаются работы, в которых сопоставляются результаты применения разных методов определения БВ для одной и той же популяции или же одного и того же метода — для разных популяций. В большинстве случаев каждый из предлагаемых методов разработан для отдельной популяции. Кроме того, характерным недостатком большинства известных регрессионных моделей БВ является отсутствие сведений о статистической достоверности коэффициентов, входящих в формулы БВ.

В России до настоящего времени наиболее широко использовалась разработанная в Институте геронтологии АМН СССР в Киеве методика определения БВ, включающая следующий набор маркеров:

1. АДс, АДд и АДп — систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление (в мм рт. ст.).
2. Сэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (м/с) — на участке сонная — бедренная артерии.
3. См — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (м/с) — на участке сонная — лучевая артерии.
4. ЖЕЛ — жизненная емкость легких (в мл).
5. ЗД_{выд} — время задержки дыхания на выдохе.
6. А — аккомодация хрусталика (по расстоянию ближней точки зрения, выраженная в диоптриях).
7. ОС — острота слуха или слуховой порог при 4 000 Гц (в Дб).
8. СБ — статическая балансировка (с) на левой ноге.
9. МТ — масса тела (кг).
10. СОЗ — самооценка здоровья (количество неблагоприятных ответов на 29 вопросов стандартной анкеты).
11. ТВ — символично-цифровой тест Векслера (число правильно заполненных ячеек за 90 с).

В соответствии с этой методикой, для количественного определения БВ и ДБВ применяются следующие формулы.

Для мужчин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 58,873 + 0,180\text{Адс} - 0,073\text{Адд} - 0,141\text{Адп} - 0,262\text{Сэ} + \\ & + 0,646\text{См} - 0,001\text{ЖЕЛ} + 0,0053\text{Д}_{\text{выд}} - 1,881\text{А} + \\ & + 0,189\text{Ос} - 0,026\text{Сб} - 0,107\text{МТ} + 0,320\text{СОЗ} - 0,327\text{ТВ}, \end{aligned} \quad (7.4)$$

$$\text{ДБВ} = 6,58 + 0,863\text{КВ}.$$

Для женщин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 16,271 + 0,280\text{Адс} - 0,193\text{Адд} - 0,105\text{Адп} + 0,125\text{Сэ} + \\ & + 1,202\text{См} - 0,003\text{ЖЕЛ} - 0,0653\text{Д}_{\text{выд}} - 0,621\text{А} + 0,277\text{Ос} - \\ & - 0,070\text{Сб} + 0,207\text{МТ} + 0,039\text{СОЗ} - 0,152\text{ТВ}, \end{aligned} \quad (7.5)$$

$$\text{ДБВ} = 12,10 + 0,706\text{КВ}.$$

Коэффициент детерминации БВ составляет 86,3 % для мужчин и 76,0 % для женщин.

Наряду с основным существуют также 2 упрощенных варианта методики, каждый из которых включает лишь по 4 маркера. В первом варианте сокращенный набор маркеров отобран из соображений максимальной информативности. Формулы для определения БВ и ДБВ для этого варианта имеют следующий вид.

Для мужчин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 51,079 + 0,920\text{См} - 2,376\text{А} + 0,259\text{Ос} - 0,268\text{ТВ}, \\ \text{ДБВ} = & 8,13 + 0,837\text{КВ}. \end{aligned} \quad (7.6)$$

Для женщин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 10,039 + 0,164\text{Адс} + 0,404\text{Ос} + 0,274\text{МТ} - 0,359\text{ТВ}, \\ \text{ДБВ} = & 14,80 + 0,640\text{КВ}. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Коэффициент детерминации БВ для данного метода расчета БВ равен 83,7 % для мужчин и 64,0 % для женщин.

Сокращенный вариант набора маркеров выбран для простоты измерения, его состав также неодинаков для мужчин и женщин. Коэффициент детерминации здесь равен соответственно для мужчин и женщин 62,9 % и 58,1 %.

Для мужчин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 26,985 + 0,215\text{Адс} - 0,1493\text{Д}_{\text{выд}} - 0,151\text{Сб} + 0,723\text{СОЗ}, \\ \text{ДБВ} = & 18,56 + 0,629\text{КВ}. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Для женщин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & -1,463 + 0,415\text{Адп} - 0,140\text{Сб} + 0,248\text{МТ} + 0,694\text{СОЗ}, \\ \text{ДБВ} = & 17,24 + 0,581\text{КВ}. \end{aligned} \quad (7.9)$$

Нами была оценена эффективность определения БВ с помощью методики Института геронтологии (г. Киев) для популяции жителей г. Москвы.

Было обследовано 195 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 74 лет, обратившихся в геропротективный центр, работавший на базе Медико-санитарной части № 169 Управления медико-биологических и экстремальных проблем, и в Национальный геронтологический центр в 1995–1999 гг.

Результаты расчетов БВ для обследованной популяции москвичей по методике Института геронтологии (г. Киев) оказались существенно хуже, чем для референтной популяции жителей Украины. Коэффициенты множественной детерминации для мужчин и женщин по основному варианту методики были равны соответственно 31 и 52 %. Для двух упрощенных вариантов методики коэффициенты множественной детерминации БВ были еще ниже: 28 и 23 % для мужчин и 20 и 17 % для женщин.

Расчетные значения БВ даже для полного варианта данной методики оказались существенно заниженными по сравнению с КВ не только для старших возрастов, но практически во всем исследованном диапазоне. Такое смещение оценок БВ имело место для обоих полов, и не устранялось за счет поправочного показателя ДБВ. Занижение БВ по сравнению с ДБВ для обоих полов было в меньшей степени выражено для лиц в возрасте до 40 лет, чем для возрастной группы от 40 лет и старше. Можно предположить, что растущая с возрастом степень занижения показателя БВ связана с тем, что обследованная группа, состоящая из практически здоровых людей, «более благополучна», т. е. в меньшей степени подвержена возрастному износу, чем референтная популяция (рис. 12). Это

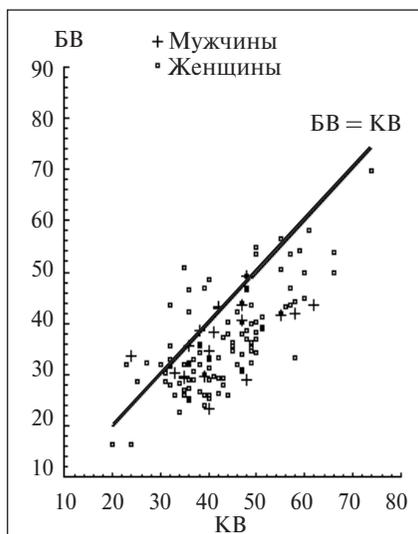


Рис. 12. Индивидуальные значения БВ, рассчитанные методом множественной линейной регрессии

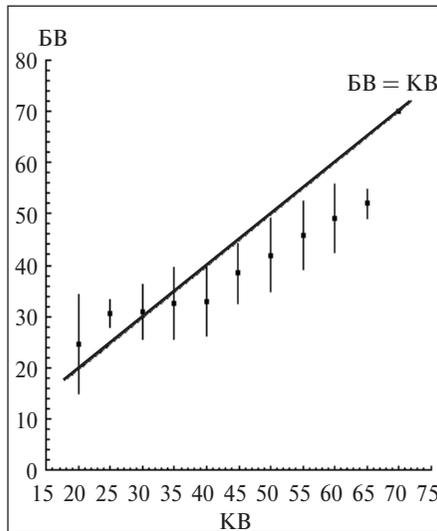


Рис. 13. Значения БВ, усредненные по 5-летним интервалам (методика Институт геронтологии, Киев)

означает, что отличие обследованной нами популяции москвичей от референтной киевской популяции по показателю относительного постарения БВ – ДБВ достоверно увеличивалось с возрастом, т. е. динамика старения в двух популяциях была различной.

При усреднении оценок БВ по 5-летним группам КВ была выявлена интересная закономерность (рис. 13): в возрасте от 25 до 40 лет средние значения БВ были практически одинаковы для всех возрастных групп, а для диапазона 40–65 лет характерна линейная связь между БВ и КВ с единичным коэффициентом пропорциональности. Полученный результат позволяет предположить, что построение единой линейной зависимости БВ для всего взрослого населения в принципе невозможно. Поэтому при разработке методов определения БВ следует использовать нелинейные зависимости.

На основе полученных данных мы построили новые формулы БВ, удовлетворяющие требованиям: минимальности числа используемых маркеров, надежности всех входящих в формулы коэффициентов, учета нелинейного характера возрастной динамики некоторых маркеров. Нелинейные оценки БВ включают по 4 маркера как для мужчин, так и для женщин и имеют следующий вид.

Для мужчин:

$$\begin{aligned} \text{БВ} &= 23,400 + 5,246 \text{Сэ} - 0,004 \text{ЖЕЛ} - 3,371 \ln(\text{СБ}) + 0,191 \text{ЗД}_{\text{выд}}, \\ \text{ДБВ} &= 10,1 + 0,762 \text{КВ}. \end{aligned} \quad (7.10)$$

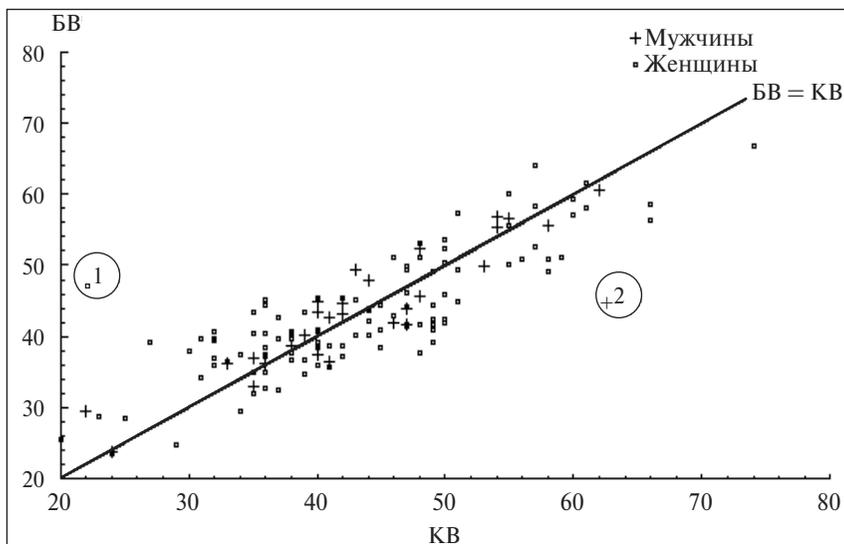


Рис. 14. Нелинейная аппроксимация БВ. Обведенные точки соответствуют экстремальным значениям БВ (пояснения в тексте)

Для женщин:

$$БВ = -21,337 + 4,911 Сэ - 0,063 СБ + 0,173 ОС + 5,512 \ln(A),$$

если аккомодация измеряется в мм, или

$$БВ = 16,740 + 4,911 Сэ - 0,063 СБ + 0,173 ОС - 5,512 \ln(A),$$

если аккомодация измеряется в диоптриях.

$$ДБВ = 13,35 + 0,691 КВ. \quad (7.11)$$

Коэффициенты множественной детерминации составили 76 % у мужчин и 69 % — у женщин. Все коэффициенты, входящие в формулы (7.10)–(7.11), достоверно отличны от 0 с уровнем значимости $p < 0,01$. Результаты нелинейной аппроксимации БВ представлены на рис. 14.

При использовании нелинейной регрессии разброс данных вокруг прямой $БВ = КВ$ стал значительно более равномерным для всех возрастов. В области молодых возрастов имеет место один случай резкого превышения БВ над КВ (точка 1 на рис. 14). Эта экстремальная точка получена для обследуемой С, для которой КВ = 22 года, БВ = 47,5 лет. Показатель Сэ, имеющий наиболее тесную связь с возрастом, а также не входящий в формулу БВ, но тесно с ним связанный показатель См у данной обследуемой были существенно выше не только по сравнению со средними значениями для соответствующей возрастной группы, но и по сравнению со средними уровнями по всей группе ($p < 0,0001$)

по обоим показателям, тогда как значения остальных маркеров, входящих в уравнение БВ, находились на уровне возрастной нормы.

Экстремальная точка 2 на рис. 14 соответствует обследуемому А (КВ = 63 года, БВ = 45 лет), у которого показатели Сэ и См были существенно ниже среднегрупповых, т. е. соответствовали существенно более молодому возрасту. У этого же обследуемого были достоверно ниже среднегрупповых показатели артериального давления. Таким образом, случаи значительного завышения БВ в молодом возрасте и занижения в пожилом в данном случае были связаны не с дефектами избранного метода регрессии, а с резкими отклонениями показателей состояния сердечно-сосудистой системы у некоторых обследуемых от среднестатистических значений для соответствующих возрастов.

Небольшое по величине смещение оценок БВ относительно КВ можно отметить в возрастных группах моложе 35 лет (в сторону завышения БВ) и старше 65 лет (в сторону занижения БВ). Поэтому для этих возрастных групп необходимо учитывать показатель ДБВ, тогда как для лиц в возрастном диапазоне 35–65 лет при использовании данного метода определения БВ нет необходимости в дополнительном показателе ДБВ, а в качестве характеристики степени постарения индивидуума по сравнению со сверстниками достаточно использовать разность (БВ – КВ) или отношение БВ/КВ. Методика определения БВ была использована нами для оценки эффективности геропрфилактических мероприятий. У некоторых обследуемых, строго следовавших рекомендованному геропрфилактическому курсу (диеты, очистка воды, ЛФК, энтеросорбенты, поливитаминовые средства, ноотропные препараты, биостимуляторы и симптоматическая терапия), были проведены повторные исследования по окончании курса. Ниже приведен пример оценки эффективности курса у одной из пациенток при использовании различных способов определения БВ (табл. 1).

Видно, что после короткого геропрфилактического курса у пациентки улучшились все показатели состояния сердечно-сосудистой системы и функции дыхания, а также снизилась масса тела, что свидетельствует о положительном влиянии проведенного курса на наиболее значимые функции организма.

Показатели анализаторов и психической сферы оказались резистентными к использованному воздействию. Что касается интегральных оценок изменения БВ, то их значения на момент обращения в геропрфилактический центр существенно различались в зависимости от избранной методики расчета: методика Института геронтологии (г. Киев) дала более низкое значение БВ по сравнению с КВ, тогда как нелинейная аппроксимация БВ — более высокое. Такой результат показывает, что состояние обследуемой до начала курса соответствовало более молодому БВ по сравнению с ее ровесниками из референтной киевской популяции, но более старому — по сравнению с ровесниками из московской популяции, к которой она принадлежала.

Таблица 1

Изменения показателей БВ после курса геропротективного лечения

№	Показатели	При обращении	Через 6 мес.
1	Масса тела (кг)	67	65
2	АДс/АДд (мм. рт. ст.)	120/75	110/70
3	ЗД _{выд} (с)	23	30
4	СБ (с)	12	24
5	Сэ (м/с)	8,2	7,8
6	См (м/с)	9,3	9,1
7	ЖЕЛ (мл)	2445	2810
8	А (Д)	5,9	5,9
9	ОС (Дб)	15	15
10	СОЗ (неблагоприятные ответы)	20	23
11	ТВ (число правильно заполненных ячеек)	35	34
12	КВ (лет)	46,5	47,0
13	БВ по методике Института геронтологии (г. Киев)	43,0	38,9
14	ДБВ по методике Института геронтологии (г. Киев)	44,9	45,3
15	(БВ – ДБВ) по методике Института геронтологии (г. Киев)	-1,9	-6,4
16	БВ — нелинейная оценка	49,0	46,3
17	БВ _{нелин} – КВ	2,5	-0,7

Разность между конечной и начальной оценками БВ, независимо от используемого метода оценивания, оказалась отрицательной, что соответствует эффекту омоложения организма. Результатом геропротективного курса, рассчитанным по методике Института геронтологии (г. Киев) (изменение показателя БВ – ДБВ), явилось омоложение на 4,5 года, а по предлагаемым нами соотношениям (изменение показателя БВ_{нелин} – КВ) — омоложение на 3,2 года.

Приведенный пример свидетельствует о высокой чувствительности большинства показателей БВ к внешним воздействиям, целенаправленно применяемым для снижения БВ. Это открывает перспективы использования тестов, основанных на моделях множественной регрессии, для определения эффективности курсов геропрофилактики.

Следует отметить, что оценки относительных изменений БВ, обусловленных внешними воздействиями или просто процессом старения, гораздо меньше зависят от метода определения БВ, чем абсолютные оценки БВ. Поэтому для целей оценки эффективности геропрофилактических мероприятий допустимо использовать методики определения БВ, относительно которых нет полной уверенности в том, что популяции, для которых эти методики разработаны, не имеют существенных отличий от популяции, проходящей курс геропрофилактики.

Таким образом, проведенный анализ показал, что прямое применение методики Института геронтологии (г. Киев) определения БВ для обследованной нами популяции практически здоровых людей г. Москвы привело к существенному снижению качества аппроксимации БВ по сравнению с референтной популяцией, а также к систематическому занижению оценки БВ обследованной популяции.

Множественная линейная регрессия с учетом нелинейного характера возрастной динамики некоторых маркеров БВ позволила построить новый, значительно сокращенный по сравнению с полным вариантом методики Института геронтологии (г. Киев), набор маркеров и новые формулы для оценки биовозраста человека. Поэтому формулы (7.10), (7.11) рекомендуются для использования в практических задачах оценки биологического возраста.

6. Тест определения биовозраста и основных показателей старения и смертности национального геронтологического центра

Для более детальной характеристики индивидуального старения у человека нами предлагается использовать определение парциальных биологических возрастов, отражающих старение различных систем организма, что позволяет сделать заключение о преимущественном типе и профиле старения. Мы выделили также ряд показателей, отражающих функциональные возможности — ФВ, психологические — ПсВ, вклад патологических процессов в биовозраст — ПВ, а также считаем необходимым ориентировочно указывать объем сохраненных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане. Значительный интерес представляет также выделение факторов риска (ФР) и факторов долголетия (ФД), для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и собственный анамнез (приобретенные факторы).

Конкретные коэффициенты, лежащие в основе таких расчетов, значительно варьируют у различных авторов, поэтому нами были исполь-

зованы рекомендации официальных международных организаций, там, где они имеются, либо некоторые средние по литературным данным и разумные значения, соответствующие опыту авторов.

Более точно можно характеризовать профиль и тип старения, исходя из изменений отдельных показателей в течение жизни. Примеры таких изменений приведены на графиках в предыдущих разделах.

Наконец, исходя из самой сущности процесса старения и принимая во внимание экспоненциально нарастающий характер смертности при старении, мы считаем необходимым также вычислять вероятные статистические параметры — показатели вероятности смерти и средней вероятной продолжительности предстоящей жизни.

Таким образом, для определения комплекса показателей, характеризующих биологический возраст человека, мы предлагаем компьютерную программу, вычисляющую следующие показатели:

- биологического возраста;
- темпа, типа и профиля старения;
- патологического возраста;
- физиологического возраста;
- психологического возраста;
- наследственных и приобретенных факторов риска;
- физических и нервно-психических адаптационных резервов;
- статистических показателей (вероятности смерти и вероятной продолжительности предстоящей жизни).

Для определения данных показателей в дополнение к выше приведенным тестам киевской методики предлагаются некоторые дополнительные вопросы анкеты и некоторые дополнительные объективные тесты:

- вопросы, отражающие семейный и собственный анамнез, профессиональные вредности, стиль жизни и вредные привычки, хронические заболевания;
- показатели времени задержки вдоха (с);
- верхняя граница восприятия звука (Гц);
- тест на внимание Шульте (с);
- динамометрия (кг);
- тест постукивания (к-во ударов пальцем за 30 с).

7. Количественные показатели смертности и продолжительности жизни в когортных и популяционных исследованиях

В основе количественного представления процессов изменения ПЖ, старения и смертности в геронтологии, демографии, экологии и других дисциплинах широко используются следующие показатели:

- таблицы и графики дожития;
- вероятность смерти для определенного возраста;

— ожидаемая продолжительность жизни.

Таблицы дожития (используются также термины «таблицы смертности», «таблицы переживания» и «таблицы доживаемости») содержат как минимум два столбца, в первом из которых приводятся значения возраста (обозначаемого обычно как x), а во втором — численность представителей исследуемой популяции, доживших до этого возраста (обозначаемая как $l(x)$). Функция $l(x)$ называется функцией дожития, а ее график — графиком дожития. В современные таблицы дожития часто включают значения показателя ожидаемой продолжительности предстоящей жизни индивидуумов, доживших до возраста x , которую обозначают $e(x)$ или e , а также некоторые промежуточные расчетные величины, которые необходимы для вычисления ожидаемой продолжительности жизни (повозрастные коэффициенты смертности, повозрастные риски смерти и т. д.).

Различают два вида таблиц дожития — таблицы для реальных и для гипотетических поколений. В первом случае предметом исследования является порядок вымирания реальной группы ровесников, или когорты (в демографии термин «когорта» используется для обозначения группы населения, одновременно проходящей через некоторое демографически значимое событие, например, одновременно родившихся или одновременно вступивших в брак). Регистрация уровней смертности в различных возрастах осуществляется до полного вымирания когорты. Такой метод исследования называется продольным, лонгитудинальным или когортным. Главное преимущество продольного метода заключается в том, что он позволяет получить характеристики смертности для реальной когорты.

Ограничения метода (помимо сложности организации наблюдений на протяжении всего периода от рождения до полного вымирания когорты, что для человека составляет порядка 100 лет) обусловлены тем, что он отражает не только возрастные изменения смертности, но и изменения в условиях жизни исследуемого поколения. Поэтому далеко не всегда возможно и, по крайней мере, требует серьезного обоснования перенесение результатов, полученных для уже вымершей когорты, на живущие поколения.

Кроме того, в продольном исследовании очень трудно обеспечить одинаковую надежность данных на всем его протяжении. В силу этих обстоятельств продольный метод исследования продолжительности жизни человека применяется лишь для отдельных сравнительно небольших когорт (например, больных с определенными видами патологии или профессиональных групп для особо опасных профессий). При исследовании же смертности на популяционном уровне значительно чаще используется метод поперечного анализа, называемый также методом условных, или гипотетических, поколений. Этот метод демографического анализа основан на экстраполяции на некоторый продолжительный временной интервал в будущем частот смерти в различных возрастных группах, непосредственно определенных для короткого календарного периода (один год или несколько лет).

Таблицы дожития для условных поколений рассчитывают на основе повозрастных коэффициентов смертности, определяемых за один год или за несколько лет, примыкающих к году построения таблицы. Поскольку повозрастные коэффициенты смертности для мужчин и женщин, как правило, неодинаковы, таблицы дожития составляют для каждого пола отдельно. Расчетные показатели таблицы соответствуют характеристикам смертности такого условного населения, для которого в течение периода до полного вымирания всех живущих на момент составления таблицы все повозрастные коэффициенты смертности сохранялись бы на постоянных уровнях. Табличные значения показателей смертности для условного поколения, в отличие от значений, непосредственно регистрируемых для конкретного населения, не зависят от возрастной структуры населения и уровня рождаемости.

Если таблица дожития рассчитывается для гипотетического поколения, то начальная его численность $l(0)$ может быть выбрана произвольно. Эта величина называется корнем таблицы. В демографических исследованиях в качестве корня таблиц дожития чаще всего используется значение 100 000 человек, а при исследовании населений небольшой численности — 1 000 человек. Таким образом, таблица дожития описывает возрастную динамику численности такой условной когорты, для которой начальная численность равна корню таблицы, а интенсивность смертности для каждого возрастного интервала на всем протяжении жизни когорты соответствует интенсивности смертности для соответствующей возрастной группы в реальной популяции на момент регистрации исходных демографических данных для таблицы дожития.

При продольных исследованиях относительно малочисленных (не более нескольких сотен обследуемых) когорт в качестве $l(0)$ обычно используют реальную начальную численность когорты, но иногда и в когортных исследованиях проводят пересчет результатов на условное население со стандартной начальной численностью.

Показатели смертности и продолжительности жизни могут быть рассчитаны разными способами. Наиболее просто они определяются в когортных исследованиях. Предположим, что в определенный момент времени рождается группа индивидов, если речь идет о человеке, или группа особей, если речь идет о животных. Такая группа является когортой, и наша задача — проследить судьбу этой когорты на всем периоде ее жизни. Допустим, что мы измеряем число индивидов (особей), оставшихся в живых, через одинаковые промежутки времени n . Величина интервала n может колебаться от дней (например, для дрозофил) до 5–10 лет для человека. В когортных исследованиях функция дожития $l(x)$ является величиной, непосредственно измеряемой в соответствующие моменты времени. Разница между количеством доживших до возраста x и доживших до возраста $x + n$ равна, очевидно, числу умерших в возрастном интервале $(x, x + n)$ и обычно обозначается через $d(x)$ или d :

$$d(x) = l(x) - l(x + n). \quad (7.12)$$

Вероятность смерти на интервале n для индивидов (или особей), доживших до возраста x , обозначается через $q(x)$ или q и определяется уравнением:

$$q(x) = \frac{d(x)}{l(x)}. \quad (7.13)$$

Иногда $d(x)$ и $q(x)$ включаются в таблицы дожития наряду с $l(x)$.

При поперечных исследованиях исходными данными для вычислений табличных показателей являются повозрастные коэффициенты смертности, которые, в свою очередь, определяются по имеющимся статистическим данным о численности отдельных возрастных групп и смертности в них. На основе этих данных с помощью специальных методик рассчитывают табличные значения $d(x)$, $q(x)$ и $l(x)$ (детальное описание методов расчета таблиц дожития для условных поколений можно найти, например, в работах О. Д. Захаровой (1996) и Б. И. Марченко (1997).

Таблицы дожития для человека, в которых возраст приводится с шагом в 1 год, называются полными, таблицы с более крупным шагом — краткими. Наиболее часто используются таблицы с 5-летними интервалами возраста, обеспечивающие точность, достаточную для решения большинства проблем анализа смертности на популяционном уровне. В определенных случаях шаг таблицы может быть неравномерным, например, в целях учета особенностей смертности детского населения из первого 5-летнего интервала выделяется 1-й год, или же весь этот интервал разбивается на однолетние подынтервалы. В качестве предельного возраста, включаемого в таблицы, наиболее часто принимается величина 100 лет или близкие значения (например, 110 лет; 95 лет и старше). Возрастная шкала, рекомендуемая ООН для исследований смертности, включает следующие градации: 0, 1, 5, 10, 15, ..., 80, 85 лет и старше. Шкала ВОЗ отличается от нее только предельной возрастной категорией — 75 лет и старше.

Для вычисления ожидаемой продолжительности предстоящей жизни индивидов, доживших до возраста x , которую обозначают $e(x)$ или e , используют промежуточные вычисления. Сначала определяют суммарное число лет (точнее, человеко-лет) $L(x)$ (или часов, дней, месяцев, если исследуются короткоживущие животные), проживаемых всей исследуемой когортой в интервале $(x, x + n)$:

$$L(x) = \frac{n[l(x) + l(x + n)]}{2}. \quad (7.14)$$

Данное соотношение строго справедливо, если функция $l(x)$ является линейной на изучаемом интервале. Для реальных популяций функция l нелинейна и поэтому, чтобы не допускать существенных ошибок в расчетах, интервал n необходимо выбирать не слишком большим, чтобы на нем функция l отличалась от прямой линии не более, чем на несколько процентов, если мы хотим, чтобы погрешность в расчетах также измерялась несколькими процентами.

Исходя из этого требования, при расчетах ожидаемой продолжительности жизни используют 5-летние возрастные интервалы, причем в первом из них выделяют первый год жизни, для которого функция $l(x)$ имеет экспоненциальный характер. Суммарное число лет для детей в возрасте до года вычисляют по формуле:

$$L(0) = 0,35l(0) + 0,65l(1). \quad (7.15)$$

Эта формула пригодна для современного российского населения. В случае, если расчеты проводятся для населения с существенно более высоким уровнем детской смертности, для первого возрастного интервала используется формулы с другими коэффициентами [Марченко Б. И., 1997].

Ниже приведен пример расчетов $L(x)$ по табличным значениям $l(x)$ для таблицы дожития с неравномерным шагом n .

x , лет	$l(x)$, чел.	n , лет	$L(x)$, чел. лет
0	100 000	1	$0,35 \cdot 100\,000 + 0,65 \cdot 98\,410 = 98\,966,5$
1	98 410	4	$4 \cdot (98\,410 + 98\,110)/2 = 393\,040,0$
5	98 110	5	$5 \cdot (98\,110 + 97\,911) = 490\,052,5$
10	97 911	5	$5 \cdot (97\,911 + 97\,694) = 489\,012,5$
15	97 694	10	$10 \cdot (97\,694 + 96\,011) = 968\,525,0$
25	96 011

За начало последнего возрастного интервала, ширина которого не ограничивается, принимается величина 100 лет или близкая к ней (в отечественной практике часто используется величина 95 лет). Для этого интервала величину $L(x)$ определяют на основе статистических данных о среднем возрасте умерших в возрасте x лет и выше. Следует отметить, что средняя продолжительность жизни для лиц самых старших возрастов является очень устойчивой величиной. В частности, если за последнюю возрастную категорию принята группа 95 лет и старше, то удовлетворительной оценкой является

$$L(95) = 3,2l(95). \quad (7.16)$$

Далее рассчитывают суммарное число лет $T(x)$, проживаемых когортой в возрасте x и старше (пока вся когорта не закончит свое существование):

$$T(x) = L(x) + \dots + L(w), \quad (7.17)$$

где w — это значение возраста, соответствующее началу последнего возрастного интервала. Для последнего интервала полагают $T(w) = L(w)$. Таким образом, при расчете суммарного числа предстоящих лет $T(x)$ для возраста x суммирование производится «снизу вверх», т. е. от последнего включенного в таблицу дожития возраста w по убыванию до возраста x включительно.

Пример.

X	$l(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
60	68 800	$5 \cdot (68\,800 + 59\,807)/2 = 321\,517,5$	$321\,517,5 + 778\,970,6 = 1\,100\,488,1$	$1\,100\,488,1/68\,800 = 16,00$
65	59 807	$5 \cdot (59\,807 + 48\,767)/2 = 271\,435,0$	$271\,435,0 + 507\,535,6 = 778\,970,6$	$778\,970,6/59\,807 = 13,02$
70	48 767	$5 \cdot (48\,767 + 36\,204)/2 = 212\,427,5$	$212\,427,5 + 295\,108,1 = 507\,535,6$	$507\,535,6/48\,767 = 10,41$
75	36 204	$5 \cdot (36\,204 + 23\,055)/2 = 148\,147,5$	$148\,147,5 + 146\,960,6 = 295\,108,1$	$295\,108,1/36\,204 = 8,15$
80	23 055	$5 \cdot (23\,055 + 11\,816)/2 = 87\,177,5$	$87\,177,5 + 59\,783,1 = 146\,960,6$	$146\,960,6/23\,055 = 6,37$
85	11 816	$5 \cdot (11\,816 + 4\,643)/2 = 41\,417,5$	$41\,417,5 + 18\,635,6 = 59\,783,1$	$59\,783,1/11\,816 = 5,06$
90	4 643	$5 \cdot (4\,643 + 1\,233)/2 = 14\,690,0$	$14\,690,0 + 3\,945,6 = 18\,635,6$	$18\,635,6/4\,643 = 4,01$
95	1 233	$3,2 \cdot 1\,233 = 3\,945,6$	3 945,6	$3\,945,6/1\,233 = 3,20$

Ожидаемая средняя продолжительность предстоящей жизни для доживших до возраста x определяется далее из соотношения: $e(x) = T(x)/l(x)$. Наиболее часто в качестве характеристики старения и смертности населения используют величину $e(0)$, т. е. ожидаемую среднюю продолжительность жизни при рождении. Ниже приведен пример расчетов вспомогательных величин $L(x)$ и $T(x)$ и ожидаемой средней продолжительности жизни $e(x)$ для лиц, доживших до 60 лет, на основе табличных значений x и $l(x)$.

Показатель ожидаемой продолжительности жизни является значительно более эффективным интегральным показателем состояния здоровья населения, чем часто используемый на практике общий коэффициент смертности (ОКС). Ниже приведен пример, показывающий, что использование ОКС может привести к ошибочным выводам при сравнении двух населений с различной возрастной структурой.

Расчетное значение ОКС (см. *Пример* на с. 131) оказалось выше для Населения 1 несмотря на то, что повозрастные коэффициенты смертности во всех возрастных группах для этого населения ниже, чем для Населения 2. Это объясняется тем, что в Населении 1 по сравнению с Населением 2 меньше доля младших возрастных групп, для которых характерна наименьшая интенсивность смертности, и значительно выше доля самой старшей группы, для которой интенсивность смертности

максимальна. Такой парадоксальный результат исключается при использовании для сравнения показателя ожидаемой продолжительности предстоящей жизни, которая, во-первых, не зависит от возрастной структуры населения, а во-вторых, рассчитывается на основе повозрастных коэффициентов смертности, и, соответственно, для любой возрастной подгруппы Населения 1 выше, чем соответствующей подгруппы Населения 2.

Пример.

Возраст, лет	Население 1			Население 2		
	численность	число умерших	смертность на 1 000 чел.	численность	число умерших	смертность на 1 000 чел.
0–19	20 000	30	1,5	45 000	135	3
20–39	32 000	32	1	25 000	50	2
40–59	30 000	180	6	22 000	220	10
60–79	12 000	360	30	7 500	600	80
80 и старше	6 000	720	120	500	75	150
Всего	100 000	1 322	13,22	100 000	1 080	10,80

8. Формула Гомперца–Мейкема для оценки динамики смертности при старении

Первая обоснованная и четкая математическая модель старения была создана около 200 лет тому назад Б. Гомперцом (1825). Она и до сих пор наиболее точно описывает смертность человека и, видимо, большинства других организмов. В основу этой модели было положено очень древнее представление о потере в течение жизни общей **жизнеспособности** организма — учение о «жизненной силе» («энтелехии» Аристотеля), которая имеет тенденцию только растрачиваться со временем для любого родившегося организма.

Смертность (m), как противоположность жизнеспособности, можно определить соотношением $m = k/A$, где k — коэффициент пропорциональности. Тогда повышение вероятности смертности для отдельного организма (или, что то же самое, повышение доли умерших в популяции) во времени будет происходить по экспоненте, а логарифм m будет меняться по линейному закону, что и наблюдается в действительности. Таким образом, уравнение Гомперца имеет следующий вид:

$$m(t) = R_0 e^{at}, \quad (7.18)$$

где m — смертность, изменяющаяся во времени — t ; R_0 — начальный уровень смертности, a — коэффициент, характеризующий скорость нарастания смертности со временем.

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

$$m(t) = A + R_0 e^{at}. \quad (7.19)$$

До настоящего времени формула Гомперца—Мейкема остается наилучшей для описания смертности, связанной со старением, для самых различных видов, включая человека.

Принято представлять график экспоненты в полулогарифмических координатах, где она имеет вид прямой. Однако, аддитивная поправка Мейкема в правой части уравнения обуславливает отклонение от прямой линии зависимости $\ln m$ от t . Поскольку A является константой, получить в правой части уравнения чистую экспоненту можно, продифференцировав уравнение Гомперца—Мейкема. Тогда график в полулогарифмических координатах будет иметь вид прямой линии с тангенсом угла наклона к оси времени равным a , которая пересекает ось ординат в точке $R_0 a$. Поэтому значения R_0 и a , соответственно характеризующие значение смертности в начальный момент времени $t = 0$ и темп старения, могут быть легко найдены из такого графика.

Затем можно рассчитать значение поправки Мейкема как разность между наблюдаемым значением смертности и ее возрастной компонентой, описываемой экспонентой.

Таким образом, для целей количественной геронтологии необходимо иметь возможность вычисления параметров уравнения Гомперца—Мейкема, что можно сделать методами нелинейной регрессии. Для вычисления «вручную» Л. А. Гаврилов и Н. С. Гаврилова (1991) предлагают нижеследующий алгоритм, дающий вполне удовлетворительную точность. Пусть мы имеем значения чисел доживших l для четырех равноотстоящих друг от друга моментов времени: t , $t + n$, $t + 2n$, $t + 3n$.

Вначале вычисляют вспомогательные величины:

$$y_1 = \ln \frac{l(t)}{l(t+n)}; \quad y_2 = \ln \frac{l(t+n)}{l(t+2n)}; \quad y_3 = \ln \frac{l(t+2n)}{l(t+3n)}; \quad (7.20)$$

$$z = y_1 + y_3 - 2y_2; \quad w = \frac{y_3 - y_2}{y_2 - y_1}.$$

Тогда параметры формулы Гомперца—Мейкема могут быть найдены из следующих соотношений:

$$A = \frac{y_1 y_3 - y_2^2}{zn}; \quad R_0 = \frac{(y_2 - y_1)^2 \ln w}{zn(w - 1)w^{t/n}}; \quad a = \frac{\ln w}{n}. \quad (7.21)$$

Из этих формул нетрудно заметить, что вспомогательные величины y_1 , y_2 , y_3 , z и w являются безразмерными, а размерность параметров A , R_0 и a обратна размерности используемой единицы возраста. В геронтологии единицей возраста чаще всего служит год, поэтому размерность параметров A , R_0 и a равна год^{-1} .

Наибольшая точность оценки параметров уравнения Гомперца—Мейкема с помощью данного четырехточечного алгоритма достигается в случае, если $t = n = 20$ лет, поскольку в возрастном диапазоне от 20 до 80 лет уравнение Гомперца—Мейкема описывает смертность гораздо лучше, чем вне этого диапазона. Кроме того, при $t = n$ в формуле (21) при вычислении R_0 показатель степени (t/n) обращается в 1, а $w^{t/n}$, соответственно, в w , что значительно упрощает вычисления.

В качестве примера применения данного алгоритма рассмотрим расчет параметров уравнения Гомперца—Мейкема для шведских мужчин по данным таблицы дожития за 1926–1930 гг. Для возрастов 20, 40, 60 и 80 лет числа доживших равны соответственно 88 575, 80 997, 66 825 и 24 197 соответственно [Statistisk arsbok for Sverige. 1933. P. 48]. В соответствии с формулами (7.20), (7.21) имеем:

$$t = n = 20; \quad l(t) = 88\,575; \quad l(t+n) = 80\,997;$$

$$l(t+2n) = 66\,825; \quad l(t+3n) = 24\,197;$$

$$y_1 = \ln \frac{88\,575}{80\,997} = 0,0894; \quad y_2 = \ln \frac{80\,997}{66\,825} = 0,1923; \quad y_3 = \ln \frac{66\,825}{24\,197} = 1,0158;$$

$$z = 0,0894 + 1,0158 - 2 \cdot 0,1923 = 0,7206; \quad w = \frac{1,0158 - 0,1923}{0,1923 - 0,0894} = 8,0029;$$

$$A = \frac{(0,0894 \cdot 1,0158) - 0,1923^2}{0,7206 \cdot 20} = 0,00374 \text{ год}^{-1} = 3,74 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1};$$

$$R_0 = \frac{(0,1923 - 0,0894)^2 \cdot \ln 8,0029}{0,7206 \cdot 20 \cdot (8,0029 - 1) \cdot (8,0029)^{20/20}} =$$

$$= 0,0000273 \text{ год}^{-1} = 2,73 \cdot 10^{-5} \text{ год}^{-1};$$

$$a = \frac{\ln 8,0029}{20} = 0,104 \text{ год}^{-1}.$$

Для того чтобы оценить, насколько точными являются полученные данным способом оценки параметров уравнения Гомперца—Мейкема, сравним их с оценками, рассчитанными для той же таблицы дожития при использовании значительно более сложного вычислительного алгоритма, практически нереализуемого путем ручных расчетов и требующего использования компьютера (аппроксимации параметров нелинейной модели методом наименьших квадратов), причем не по 4 точкам, а с использованием всего набора данных полной таблицы дожития для интервала

20–80 лет. В этом случае средние оценки параметров и стандартные ошибки этих оценок равны соответственно:

$$A = (3,76 \pm 0,08) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}; \quad R_0 = (2,74 \pm 0,27) \cdot 10^{-5} \text{ год}^{-1};$$

$$a = (0,104 \pm 0,01) \text{ год}^{-1},$$

т. е. очень близки к оценкам, полученным с помощью упрощенного алгоритма, причем различия между оценками, полученными двумя методами, существенно различающимися по трудоемкости, статистически недостоверны.

9. Алгоритм определения ожидаемой продолжительности жизни для данного биологического возраста

Главным результирующим показателем, по изменению которого можно судить о величине и значимости эффектов влияния глобальных изменений на здоровье человека является ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ). По изменениям данного показателя можно также оценивать эффективность действия профилактических средств и программ. В связи с этим, было проведено теоретическое исследование, целью которого было получение алгоритма прогноза ОПЖ человека, имеющего определенный биологический возраст.

В результате этого исследования было показано, что ОПЖ для человека, имеющего биологический возраст T , может быть определена на основе среднестатистических данных об интенсивности смертности в популяции, к которой принадлежит рассматриваемый индивидуум, из выражения

$$\tau(T) = \int_T^{\infty} tS(t) dt,$$

где

$$S(t) = \frac{f(t)}{Q(t)}$$

есть плотность распределения на участке $[T, \infty]$ продолжительности жизни индивида, дожившего до возраста T ;

$$f(t) = -Q'(t)$$

— плотность распределения продолжительности жизни в популяции;

$$Q(T) = e^{-\int_0^T \lambda(t) dt}$$

— вероятность дожития до возраста T , $\lambda(t)$ — интенсивность смертности.

Данные алгоритмы могут быть использованы для оценки эффективности средств и методов профилактики старения — геропротекторов.

10. Проблемы выбора оптимальной методики для оценки биологического возраста и интерпретации оценок: случай расхождения оценок, полученных с помощью разных методов определения БВ

Почему разные методы определения БВ могут давать разные результаты для одного и того же обследуемого?

Для каждого метода оценки БВ характерны специфический набор маркеров старения и вид формул, выражающих БВ через значения маркеров. Поэтому источников расхождений оценок несколько. В первую очередь, это выбор маркеров. Если, к примеру, один метод основан на показателях физической и умственной работоспособности, а другой — на показателях остроты зрения и слуха, а также степени поседения и облысения, то соответствующие оценки БВ могут не только сильно различаться, но и оказаться в принципе несопоставимыми, поскольку они характеризуют разные аспекты старения. Но различаться могут и оценки БВ, основанные на одном и том же наборе маркеров. В этом случае источниками различий являются:

Функциональный вид зависимости БВ от маркеров. Для многих методик характерно представление БВ в виде простейшей — линейной функции маркеров, т. е. взвешенной суммы маркеров плюс некоторая константа. Некоторые методики учитывают нелинейный характер возрастной динамики отдельных маркеров, т. е. являются линейными по параметрам формулы, но включают нелинейные преобразования исходных маркеров (логарифмы, полиномы, степенные и обратные функции). Наконец, существуют методики, представляющие БВ в виде линейной комбинации нескольких интегральных оценок функционального состояния человека (например, отдельных показателей работоспособности), которые, в свою очередь, могут быть нелинейными функциями маркеров. Так, при определении умственной работоспособности широко распространены формулы в виде дроби, числителем которой служит число операций определенного типа, выполненнх за время тестирования, а в знаменатель входит (с положительным коэффициентом) число операций, выполненнх неправильно. Такие нелинейные оценки позволяют отразить как продуктивность, так и точность деятельности.

Методы определения коэффициентов формулы БВ. Как правило, для определения конкретных значений коэффициентов используется метод множественной регрессии. Но иногда используется и метод экспертных оценок. Индивидуальные значения БВ, определенные на основе экспертных оценок коэффициентов, следует считать менее надежными, чем значения, полученные с помощью регрессионных формул.

Особенности референтной популяции, для которой определяются коэффициенты формулы, выражающей БВ через значения маркеров. Наиболее очевидным проявлением таких особенностей является различие

коэффициентов в формулах БВ для мужчин и женщин. Естественно, что межпопуляционные различия по иным факторам, влияющим на продолжительность жизни (региональным, этническим, социально-экономическим и др.), также должны отражаться на значениях параметров формул БВ. Поэтому в ситуации выбора между разными методиками определения БВ для конкретного индивидуума при прочих равных условиях следует предпочесть методику, для которой в качестве референтной была использована популяция, к которой с наибольшей степенью обоснованности можно отнести данного обследуемого.

Критерии, определяющие включение или невключение маркеров в формулу БВ. Некоторые методики основаны на включении в формулу БВ всех избранных маркеров, даже если для некоторых маркеров весовые коэффициенты, полученные в регрессионных формулах для референтной популяции, окажутся недостоверно отличными от нуля. В таком случае создается видимость всестороннего описания БВ, но возникает источник смещения оценок за счет включения факторов, роль которых в действительности недостоверна. Кроме того, если среди маркеров имеются сильно коррелированные, то одновременное включение в формулу их всех может привести не к росту точности, а к усилению погрешности оценок за счет возможного многократного учета практически одного и того же фактора. Примером такой методики является методика Киевского НИИ геронтологии. Ряд методик БВ построен на минимизации набора маркеров по результатам статистического анализа значений маркеров в референтной популяции. В целях минимизации могут быть исключены из набора маркеров сильно коррелированные с другими маркерами или такие, для которых весовые коэффициенты в формуле БВ недостоверно отличны от нуля. Такое сокращение числа маркеров ухудшает степень полноты определения БВ, но зато увеличивает надежность коэффициентов в формулах БВ для тех маркеров, которые включаются в оптимизированный набор. Примером такой методики является методика НГЦ.

Как выбрать наиболее подходящую методику для оценки БВ

Из конкурирующих методик следует выбрать наилучшую с точки зрения полноты, точности и надежности. При этом необходимо руководствоваться следующими соображениями (эти же соображения надо иметь в виду уже при выборе методики до начала экспериментальных исследований).

1. Не существует формализованных критериев для определения необходимой и достаточной полноты методики. Можно лишь считать, что набор маркеров должен быть достаточно большим, чтобы отражать наиболее значимые аспекты старения организма, но не слишком большим, чтобы обеспечение необходимой численности референтной популяции не оказалось неразрешимой задачей.

2. Показателем точности методики является коэффициент детерминации БВ по набору маркеров. Чем ближе этот показатель к 1, тем точнее методика. Из методик, имеющих одинаковые показатели точности, следует предпочесть ту, для которой больше объем референтной выборки, так как при малом объеме этой выборки точность методики может быть случайно как завышена, так и занижена.

3. С точки зрения надежности следует предпочесть методику, для которой характеристики референтной популяции наиболее близки к характеристикам обследуемой популяции.

4. Лучше выбирать методику, для которой имеются сведения о статистических оценках коэффициентов формулы БВ — их доверительных интервалах, достоверности отличия от 0 и т. д.

В случае, когда ни одной из методик невозможно отдать предпочтения, имеет смысл принять за оценку БВ среднее арифметическое оценок, полученных по всем методикам. Такой прием позволяет отразить в итоговой оценке преимущества информативности всех использованных методик и одновременно понизить роль погрешности каждой из них.

Соотношение характеристик качества киевской методики и методики НГЦ

Точность этих методик практически одинакова. Киевская методика более полна, — она включает все показатели методики НГЦ и еще ряд маркеров, в методику НГЦ не входящих, в том числе показатели психической работоспособности и субъективной оценки здоровья, тогда как методика НГЦ включает только объективные физиологические показатели. Методика НГЦ более надежна, поскольку использует только взаимно некоррелированные маркеры, а все коэффициенты формул БВ достоверно отличны от 0 ($p < 0,05$). Для киевской методики отсутствует информация о статистических оценках взаимозависимости маркеров и достоверности коэффициентов. Референтная популяция для методики НГЦ состояла из практически здоровых людей, обратившихся в геронтологический центр, т. е. проявляющих активный интерес к своему здоровью. Этот факт, а также результаты сравнения индивидуальных оценок БВ для данной популяции по обеим методикам позволяют предположить, что состояние здоровья этой популяции было в среднем лучше, чем для киевской референтной популяции. Объемы референтных выборок для этих методик близки, причем число женщин несколько выше в выборке НГЦ, а число мужчин — в киевской выборке.

Что делать, если получены резко различающиеся оценки БВ по разным методикам?

Это зависит от того, с какой целью вы определяете БВ. Если ваша цель — анализ динамики БВ на сравнительно коротком временном интервале (не более 2-3 лет) под воздействием некоторых факторов (неблагоприятных или, наоборот, лечебных или профилактических), то относительно

безразлично, какой из методик пользоваться. Даже если имеющиеся в вашем распоряжении методики дают резко различные оценки начальной величины БВ, величины динамических сдвигов, по которым оцениваются эффекты исследуемых факторов, будут различаться значительно меньше.

Если же вас интересует не динамика, а текущие значения БВ, то в случае получения для одного обследуемого резко различающихся оценок прежде всего необходимо проанализировать индивидуальные значения всех маркеров. Возможно, что среди маркеров найдутся такие, значения которых резко отличаются от популяционных стандартов для соответствующего возраста. В таком случае естественно, что разные методики определения БВ будут давать различные результаты в зависимости от того, включают ли они данный маркер. Резкие отличия значения маркера от популяционного стандарта могут свидетельствовать о наличии заболеваний или о выраженных особенностях индивидуальной нормы. В этом случае необходимо заключение врача: имеет ли место патологическое состояние, и тогда пациента следует направить к специалисту для определения диагноза и возможной стратегии лечения, или же данный случай представляет собой вариант индивидуальной нормы, отличающейся от среднепопуляционной, но не требующей медицинского вмешательства.

Примеры расходящихся оценок БВ

Киевская методика и методика НГЦ — пример различных методик оценки БВ, основанных на одном базовом наборе маркеров старения. Тот факт, что количество маркеров в методике НГЦ меньше, чем в киевской, обусловлен различием критериев включения маркеров в формулу БВ. Киевская методика включает полный набор маркеров, перечисленных в первом столбце приведенной ниже табл. 2. Поэтому погрешности определения БВ для этой методики связаны с линейной зависимостью маркеров (Сэ и См; АДс, АДд и АДп), а также недостоверным отличием от 0 весовых коэффициентов (авторы методики нигде не приводят сведений об уровне значимости для коэффициентов формулы БВ). В формулу БВ по методу НГЦ не входят маркеры, между которыми имеется достоверная корреляция ($p < 0,05$ для соответствующей референтной популяции), или весовые коэффициенты которых недостоверно отличаются от 0 (также $p < 0,05$). Поэтому для всех маркеров, входящих в обе формулы, значения коэффициентов в формуле НГЦ значительно выше по абсолютной величине, чем в киевской. Коэффициент для показателя Сэ в этих методиках имеет разные знаки. Это связано с тем, что в киевскую методику с положительным коэффициентом входит показатель См, который тесно коррелирован с Сэ, т. е. общий вклад скорости распространения пульсовой волны в БВ положителен. В формулу НГЦ входит с положительным коэффициентом только один показатель скорости распространения пульсовой волны, причем тот из двух, который более тесно коррелирован с возрастом (для референтной популяции), т. е. Сэ. В формулу НГЦ для мужчин не вошли показатели артериального давления, аккомодации

Таблица 2

Примеры оценки БВ с помощью киевской методики и методики НГЦ (мужчины)

Маркеры БВ	Весовые коэффициенты в формулах БВ		Индивидуальные значения маркеров. Код обследуемого					
	Киев	НГЦ	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6
АДс (мм рт. ст.)	0,180	–	120	120	120	120	120	150
АДд (мм рт. ст.)	–0,073	–	80	80	80	80	80	100
АДп (мм рт. ст.)	–0,141	–	40	40	40	40	40	50
Сэ (м/с)	–0,262	5,246	7	7	7	9	9	7
См (м/с)	0,646	–	8	8	8	10	10	8
ЖЕЛ (мл)	–0,001	–0,004	3500	3500	2500	2500	3500	3500
ЗД _{выд} (с)	0,005	0,191	45	45	30	30	45	45
А (Д)	–1,881	–	5	5	5	5	5	5
ОС (Дб)	0,189	–	15	15	15	15	15	15
СБ (с)	–0,026	–3,371*	30	30	5	5	30	30
МТ (кг)	0,107	–	70	70	70	70	70	70
СОЗ (число неблагоприятных ответов)	0,320	–	20	5	20	20	20	20
ТВ (число правильно заполненных ячеек)	–0,327	–	40	90	40	40	40	40
КВ (лет)			40	40	40	40	40	40
Расчетные оценки (лет)								
Киевская методика:	БВ		62,51	41,36	64,09	64,86	63,28	65,04
	ДБВ		41,10	41,10	41,10	41,10	41,10	41,10
	(БВ – ДБВ)		21,41	0,26	22,99	23,76	22,18	23,94
	РБВ = КВ + (БВ – ДБВ)		61,41	40,26	62,99	63,76	62,18	63,94
Методика НГЦ:	БВ		21,11	21,11	28,29	39,14	31,96	21,11
	ДБВ		40,58	40,58	40,58	40,58	40,58	40,58
	(БВ – ДБВ)		–19,47	–19,47	–12,29	–1,44	–8,62	–19,47
	РБВ = КВ + (БВ – ДБВ)		20,53	20,53	27,71	38,56	31,38	20,53

* В формулу БВ с этим коэффициентом входит значение не самого показателя, а его логарифма (натурального).

хрусталика, остроты слуха, самооценки здоровья и теста Векслера, для которых вариабельность среди ровесников (для референтной популяции) оказалась выше, чем вариабельность, обусловленная различиями возраста. Ниже приведены примеры расчета БВ по двум методикам, иллюстрирующие эффекты различия коэффициентов формул БВ. Помимо значений БВ, в таблице приведены значения должного БВ (ДБВ), а также оценки степени постарения с учетом поправки на ДБВ, т. е. разности (БВ – ДБВ), и оценки реального БВ (РБВ), представляющие собой сумму КВ величины постарения, т. е. $КВ + БВ - ДБВ$. Во всех рассмотренных примерах значения КВ, а следовательно, и значения ДБВ для каждой из методик одинаковы.

Для обследуемого M_1 оценка БВ по киевской методике намного выше, а по методике НГЦ — намного ниже КВ. Завышение оценки БВ по киевской методике в значительной степени связано с высоким весом самооценки состояния (которая у данного обследуемого весьма неблагоприятна, несмотря на хорошие значения физиологических показателей) и теста Векслера. Обследуемый M_2 отличается от M_1 только значениями СОЗ и ТВ, поэтому для него оценка БВ по методике НГЦ совпадает с оценкой M_1 , а по киевской методике она ниже на 20 лет. Низкие, по сравнению с КВ, оценки БВ этих двух обследуемых по методике НГЦ обусловлены высокими весами показателей системы дыхания и статического баланса для этой методики. Обследуемый M_3 отличается от M_1 более низкими значениями ЖЕЛ, $ЗД_{\text{выд}}$ и СБ, и для него оценки БВ по киевской методике выше, чем для M_1 , на 1,5 года, а по методике НГЦ — более, чем на 7 лет. Методика НГЦ значительно чувствительнее, чем киевская, к изменениям эластичности сосудов. Обследуемый M_4 отличается от M_3 , а M_5 — от M_1 более высокими значениями скорости проведения пульсовой волны (этот показатель является одним из наиболее надежных показателей старения), при этом оценки БВ по киевской методике смещаются менее, чем на год, а по методике НГЦ — более, чем на 10 лет. Обследуемый M_6 отличается от M_1 более высокими значениями АД, — при этом оценки БВ по методике НГЦ совпадают, а оценки по киевской методике различаются на 2,5 года.

Со всеми конкретными вопросами по интерпретации оценок БВ можно обратиться в Национальный геронтологический центр. При обращении сообщите экспериментальные данные, в отношении которых у вас возникли проблемы.

Литература

1. Анисимов В. Н., Крутько В. Н. Фундаментальные проблемы изучения продолжительности жизни // Вестник Российской академии наук. 1996. Т. 66. № 6. С. 507–511.

2. *Белозерова Л. М.* Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2000.
3. *Белозерова Л. М.* Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 143–149.
4. Биологический возраст, наследственность и старение // Геронтология и герiatrics / Под ред. Д. Ф. Чеботарева. Киев, 1984.
5. Биология старения. Сер. «Руководство по физиологии» / Академия наук СССР. Л.: Наука, 1982.
6. *Богомолец А. А.* Продление жизни. Киев, 1940.
7. *Большаков А. М., Крутько В. Н.* Феномен здоровья человека и критерии его оценки // Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. М.: НГЦ, 1999. Вып. 2. С. 52–60.
8. *Войтенко В. П., Полохов А. М.* Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука, 1986. 183 с.
9. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986.
10. *Давыдовский И. В.* Геронтология. М., 1966.
11. *Дильман В. М.* Старение, климакс и рак. М., 1986.
12. *Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А.* Профилактика старения, продление жизни и биоактивация: методические подходы // Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. М.: НГЦ, 1999. Вып. 2. С. 30–51.
13. *Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А.* Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997.
14. *Захарова О. Д.* Методика статистического анализа смертности и продолжительности жизни. М.: ИСПИ РАН, 1996.
15. *Канунго М.* Биохимия старения. М.: Мир, 1982.
16. *Комфорт А.* Биология старения. М.: Мир, 1967.
17. *Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б.* Классификация, анализ и применение индикаторов биологического возраста для прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни // Физиология человека. 1995. № 6. С. 42.
18. *Крутько В. Н.* Профилактика старения как новое направление медицины XXI в. // Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. М.: НГЦ, 1999. Вып. 2. С. 7–13.
19. *Крутько В. Н.* Профилактика старения: контуры новой науки // Физиология человека. 2000. Т. 26. № 5. С. 161–168.
20. *Марченко Б. И.* Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования (руководство для врачей). Таганрог: Сфинкс, 1997.
21. *Метелица В. И., Мазур Н. А.* Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина, 1976.
22. *Мечников И. И.* Этюды оптимизма. М., 1931.
23. *Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н.* Проблема старения и долголетия. М.: Медгиз, 1963.
24. *Наджарян Т. Л., Мамаев В. Б.* Проблема определения биологического возраста. Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ, 1984. Т. 4. С. 81–134.
25. *Подколзин А. А., Донцов В. И.* Старение, долголетие и биоактивация. М., 1996.

26. *Подколзин А. А., Донцов В. И.* Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. М., 1995.
27. *Подколзин А. А., Крутько В. Н., Донцов В. И.* Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста // Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. М.: НГЦ, 1999. Вып. 2. С. 61–72.
28. *Потемкина Н. С., Крутько В. Н.* К методике увеличения продолжительности здоровой жизни с помощью рационального питания // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 5. С. 123–127.
29. Профилактика старения. Ежегодник Национального геронтологического центра / Под ред. А. А. Подколзина, В. И. Донцова, В. Н. Крутько. Вып. 1. М.: НГЦ, 1998 ; Вып. 2. 1999.
30. Электронные ресурсы: www.medi.ru; www.ngc.org.ru.
31. *Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др.* Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии // Профилактика старения. Ежегодник НГЦ. М.: НГЦ, 1999. Вып. 2. С. 86–97.
32. *Стрелер Б.* Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964.
33. Тезисы Всерос. конф. «Медико-биологические вопросы нормального и патологического старения». М., 1994.
34. Тезисы конф. МОИП «Биологические проблемы старения и увеличения продолжительности жизни». М.: Наука, 1988.
35. *Титов С. А., Крутько В. Н.* Современные представления о механизмах старения (обзор) // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 2. С. 118–123.
36. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Старение, эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка, 1992.
37. Электронные конференции сети Internet (Usenet). “Sci. Life-extension”; “Bionet.m.ageing”.
38. Электронные списки рассылки сети Internet (Bitnet). “Aging-DD”; “Gerontology-UOFA”.
39. *Anstey K. J. et. al.* Measuring human functional age: a review of empirical findings // Exp. Aging Res. 1966. 22 (3). P. 245–266.
40. *Balazs A., Blazsek I.* Control of cell proliferation by endogenous inhibitors. Budapest: Acad. Kiodo, 1979.
41. *Bulpitt C. J.* Assessing biological age: practicality? (Review) // Gerontology. 1995. 41 (6). P. 315–321.
42. *Dean W.* (ed.). Biological aging measurement. Los Angeles, 1988.
43. *Harman D.* Free-Radical Theory of Aging: Increasing the Functional Life Span // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. 717. P. 1–15.
44. *Martin G. R., Baker G. T.* Aging and the Aged: Theories of Aging and Life Extension // Encyclopedia of Bioethics. N. Y.: MacMillan, 1993.
45. *McClellan G. E.* Biomarkers of age and aging (Review) // Exp. Gerontol. 1997. 32 (1–2). P. 87.
46. *Mooradian A. D.* Biomarkers of aging: do we know what to look for? // J. Gerontol. 1990. 45 (6). P. 183.
47. *Pearl R.* The biology of death. Philadelphia, 1922.

48. Practical Handbook of Human Biological Age Determination / Balin A. K. (ed.) // Boca Raton. FL: CRC Press, 1996. 521 p.
49. The aging process: therapeutic implications. N. Y., 1985.
50. *Turturro A. et al.* Biomarkers of aging: an overview // Biomed. Envir. Sci. 1991. 4 (1-2). P.130.
51. *Weinbruck R., Walford R. L.* The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction. Springfield, IL, 1988.
52. *Zs.-Nagy I., Harman D., Kitani K.* (eds.). Pharmacology of Aging Processes: Methods of Assessment and Potential Interventions // Ann. N. Y. Acad Sci. 1994. 717.

Список использованных сокращений

- КВ — календарный возраст;
- БВ — биологический возраст;
- ДБВ — должный биологический возраст;
- ПВ — патологический возраст;
- ПсВ — психологический возраст;
- ФР — факторы риска;
- ФД — факторы долголетия;
- ПЖ — продолжительность жизни;
- ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни;
- ОКС — общий коэффициент смертности.