

Возрастные изменения системных свойств организма человека

В. Н. Крутько, В. И. Донцов, С. И. Розенблит,
Т. М. Смирнова, О. В. Захарьяцева, О. А. Мамиконова

Системный взгляд на старение

Бурное развитие системного подхода в последнее время буквально во всех областях современного знания и практической жизни общества имеет свои глубинные причины.

Наука в своем историческом развитии прошла три этапа, каждый из которых характеризуется своей глобальной парадигмой [Анохин П. К., 1982; Системные исследования. Ежегодник..., 1996; Крутько В. Н., Подколзин А. А., Донцов В. И., 1998; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999; Фролькис В. В., 1975; Checkland P. B., 1986; Nicolis J. S., 1986], и системный подход является закономерным итогом развития 2-х предыдущих научных подходов — детерминизма, однозначно определяющего картину мира, и стохастичности, вводящей представления о вероятностном характере событий.

Системный подход включает все ценное предыдущих глобальных научных парадигм и свободен от их узости в описании реальных событий. Авторами ранее формулировались основные положения системного подхода в приложении к биологии старения и принципы сущностного моделирования такого сложного процесса, как старение, что позволило сформулировать принципиально новую — системную теорию старения, выделить главные типы старения, как общего биологического процесса, и предложить основные направления воздействия на старение [Системные исследования. Ежегодник..., 1996; Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А., 1997; Крутько В. Н., Подколзин А. А., Донцов В. И., 1998; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999; Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б., 1995; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999].

Важнейшими положениями системного взгляда на организм являются представления о глобальной целостности всех его частей, объединенных в

единый организм, и о временной динамике его существования. Но одного утверждения о целостности организма и изменяемости его во времени не достаточно. Необходимы конкретные методики количественной и качественной оценки и интерпретации как системной организации целостности организма, так и изменений такой организации в онтогенезе.

Для рассмотрения возрастной динамики системной организации человека авторы использовали представление о биологическом возрасте (БВ), как наборе количественных показателей важнейших функций организма, значительно изменяющихся в ходе старения, а главным методом анализа выбрали метод оценки корреляционных зависимостей между этими параметрами и их изменений с возрастом [Биология старения..., 1982; Биологический возраст, наследственность..., 1984; Системные исследования. Ежегодник..., 1996; Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А., 1997; Крутько В. Н., Подколзин А. А., Донцов В. И., 1998; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999; Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б., 1995; Наджарян Т. Л., Мамаев В. Б., 1984; Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И. и др., 1999; Фролькис В. В., 1975; McClean G.E., 1997; Mooradian A. D., 1990; Practical Handbook of Human..., 1996; Turturro A. et al., 1991].

Биовозраст и модель временной системной организации функций человека

В России до настоящего времени наиболее широко известна так называемая «киевская» методика определения БВ [Биологический возраст..., 1984], которая использовалась и в наших исследованиях, включающая следующий набор тестов:

1. АДс, АДд и АДп — систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление (в мм рт. ст.).
2. СПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (см/с) — на участке сонная — бедренная артерии.
3. СПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (м/с) — на участке сонная — лучевая артерии.
4. ЖЕЛ — жизненная емкость легких (в мл).
5. ЗДвыд. — время задержки дыхания на выдохе.
6. А — аккомодация хрусталика (по расстоянию ближней точки зрения, выраженная в диоптриях или мм).
7. СП — 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).

Нами было обследовано 193 практически здоровых человек (162 женщины и 31 мужчина) в возрасте от 20 до 74 лет, обратившихся в геропрофилактический центр, работавший на базе Медико-санитарной части N 169 Управления медико-биологических и экстремальных проблем и в Национальный Геронтологический Центр в 1995–1999 гг.

Конкретные методы обследования и регистрации физиологических показателей использовались строго в соответствии с методикой определения БВ [Биологический возраст..., 1984].

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета статистической обработки данных в ЭВМ-программе «EXCEL», а также с использованием факторного анализа.

Среди обследуемых лиц были выделены 3 возрастные группы с 15-летним интервалом:

- 21–35 лет (молодой возраст),
- 36–50 лет (средний возраст),
- старше 51 года (пожилой возраст).

Все показатели анализировались отдельно для мужчин и женщин. Для анализа системности организма мы ввели следующие обозначения корреляционных показателей:

- общее число всех корреляционных связей (n) для изучаемой совокупности показателей биологического возраста, в том числе:
 - *положительных* $n(+)$;
 - *и отрицательных* $n(-)$;
- отношение $n(+)$ / $n(-)$;
- степень корреляционной силы (« q »), численно равная коэффициенту корреляции) с оценкой числа связей (n) характеризуемых как:
 - сильная связь ($q > 0,6$);
 - связь средней интенсивности ($q = 0,4–0,6$);
 - слабая ($q < 0,4$), — при выбранном уровне значимости силы корреляционной связи $q > 0,2$, как для общего числа связей, так и с учетом знака связи (n с $q > 0,6$, n с $q = 0,4–0,6$, n с $q < 0,4$);
- средняя интенсивность связей в целом для каждой из 3-х возрастных групп:

- q ср;
- q ср(+);
- q ср(-);
- число инверсий корреляций с возрастом n инв, в том числе n инв с (+) на (-) и с (-) на (+);
- спектр корреляций и его изменение с возрастом — график изменения числа и силы корреляционных связей с учетом знака для 3-х возрастных групп;
- общая круговая диаграмма корреляционных связей для 3-х возрастных групп;
- показатели сущностной структуры корреляций — интенсивность корреляционных связей (число и сила корреляционных связей, приходящихся на каждый измеряемый показатель — варианту) — по круговому графику корреляционных связей.

Половые различия в системной организации функций

Наглядное представление о половых различиях в системной структуре организма дает табл. 1.

Таблица 1

Системная организация функций на основе маркеров биовозраста
в зависимости от пола

№ п. п.	Показатель		Женщины	Мужчины
1	Общее число корреляционных связей в группе	n	44	43
2	То же (+)	$n(+)$	29	30
3	То же (-)	$n(-)$	15	13
4	Отношение (+) / (-) связей	$n(+)/n(-)$	1,93	2,31
5	Число сильных связей	n $q > 0,6$	4	3
6	То же (+)	$n(+)$ $q > 0,6$	4	3
7	То же (-)	$n(-)$ $q > 0,6$	0	0

Окончание таблицы 1

№ п. п.	Показатель		Женщины	Мужчины
8	Число среднеинтенсивных связей	n $q = 0,4 - 0,6$	4	7
9	То же (+)	$n(+)$ $q = 0,4 - 0,6$	2	4
10	То же (-)	$n(-)$ $q = 0,4 - 0,6$	2	3
11	Число слабых связей	n с $q < 0,4$	36	33
12	То же (+)	$n(+)$ $q < 0,4$	23	23
13	То же (-)	$n(-)$ $q < 0,4$	13	10
14	Средняя сила связей в группе (абсолютные значения)	q ср	0,225	0,193
15	То же (+)	$q(+)$ ср	0,136	0,148
16	То же (-)	$q(-)$ ср	-0,089	-0,045
17	Отношение (+) / (-) интенсивностей связей	$q(+)$ / $q(-)$	1,53	3,29
18	Число инверсий связей ($q > 0,4$)	n инв	нет	

Беря нижнюю границу значимых корреляций $> 0,2$, мы получаем значительное число перекрестных связей, в целом, примерно одинаковое для мужчин и женщин. Однако, число отрицательных корреляционных связей больше у женщин, что снижает у них отношение общего числа (+) и (-) связей.

Учитывая, что положительные связи в целом характерны для процессов, связанных с увеличением мощности выполняемой работы в ходе нагрузок, а отрицательные связи характеризуют степень устойчивости системы, можно достаточно просто интерпретировать эти данные, как известные в физиологии представления — мужчины лучше приспособлены к активной жизни, для которой требуются быстрые и интенсивные реакции, тогда как женский организм в целом более устойчив, что подтверждается и известным фактом больших средних сроков продолжительности жизни у женщин.

Эти же закономерности, еще в более явной форме, прослеживаются и при вычислении средней интенсивности силы связей: при близких по абсолютным значениям величинах средней интенсивности связей, соотношение силы (+) и (-) связей в 2 раза выше у мужчин.

На рис. 1а и 1б отражена структура системной организации по исследуемым параметрам обследуемых групп мужчин и женщин (отражены корреляционные связи сильной и средней интенсивности, без учета слабых корреляций).

Обращает внимание, что лишь наиболее сильные связи (например СПВэ и СПВм), а также связи внутри показателей сердечно-сосудистой системы (систолическое, диастолическое и пульсовое давление крови) одинаковы для мужчин и женщин. У женщин сильнее выражена также связь роста и ЖЕЛ (у мужчин эта же связь ниже, так как, видимо, стимуляция ЖЕЛ компенсируется повышенной физической нагрузкой вне зависимости от роста).

Видимо, эти высоко значимые корреляции отражают наиболее существенные взаимосвязи морфо-функциональной структуры организма в целом, не зависящие от пола.

У мужчин отмечается также большее разнообразие связей, причем тех, которые коррелируют с наиболее значимыми для КВ и БВ маркерами — с СПВ и с показателями сердечно-сосудистой системы. Эти влияния затрагивают «второй эшелон» биомаркеров, также видимо непосредственно отражающих старение организма — показатели зрения, слуха и нервно-мышечной системы (статический баланс).

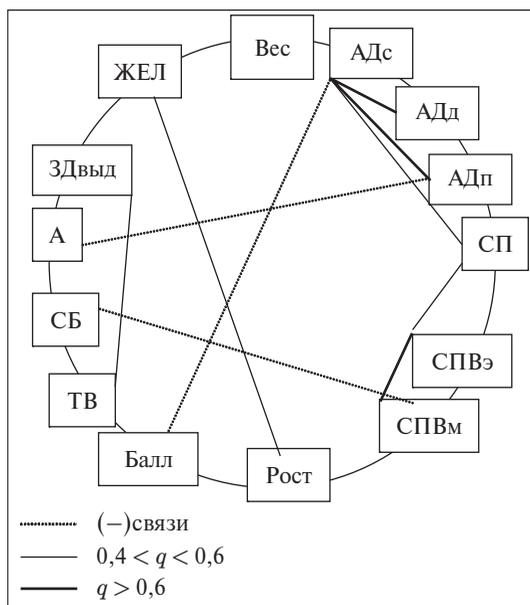


Рис. 1а. Структура системной организации по исследуемым параметрам у мужчин

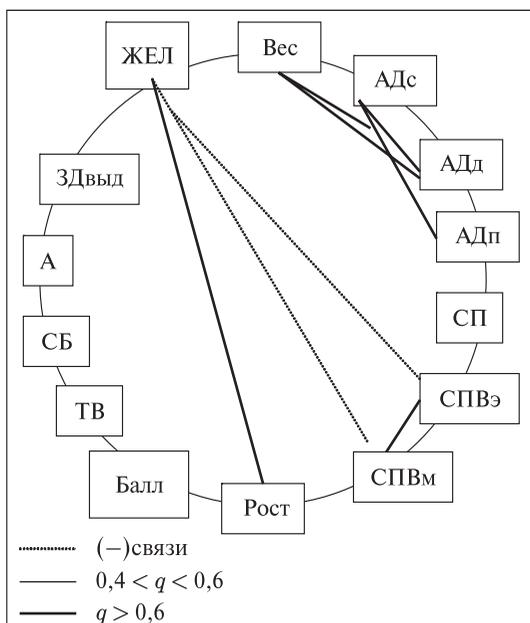


Рис. 16. Структура системной организации по исследуемым параметрам у женщин

Интересны корреляции ТВ (показателя памяти и вообще высших психических функций) и ЗДвыд, также хорошо отражающих темп старения с биологических позиций.

Отрицательная корреляция АДс и Балла анкеты указывает, видимо, на характерную для мужчин тенденцию к агравации или просто привычку «не жаловаться» и не обращать внимание на болезни. У женщин мы видим более бедные связи, отражающие взаимные корреляции с возрастом различных показателей старения — фактически, только связи СПВ с ЖЕЛ. В то же время, четко видны патологические связи — избыточного веса с нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Интересно, что между двумя основными группами показателей, несомненно, отражающих процесс старения и входящих как основные в формулы определения БВ, а именно, между СПВ и показателями давления крови, нет высоко значимых связей.

В целом, описанную картину можно трактовать как указание на возможность и реальность разнонаправленного и разновременного старения разных систем, что более выражено для женщин, мужчины же стареют «более гармонично» — сразу по многим показателям.

Для женщин в большей мере следует учитывать индивидуальную специфику — тип и профиль старения. Кроме того, несомненно, следует выделять показатели физиологического развития — следует количественно учитывать «физиологический возраст», а также, видимо, и «психологический возраст», который может быть иным, чем интегральный показатель «биологического возраста».

Еще более разнообразна структура слабых корреляций, однако, сам статистический метод не позволяет анализировать их содержательно, так как остается не ясным, существуют ли эти связи реально или являются случайным феноменом и насколько значимы их отличия.

Возрастные изменения системной организации функций

Для оценки изменений физиологических показателей с возрастом использовали показатель корреляции исследуемых физиологических параметров с календарным возрастом.

Эти данные, с учетом половых различий, подробно проанализированы ранее в отдельной статье, здесь же мы рассмотрим различия по 3-м возрастным группам для женщин, так как для мужчин количество наблюдений не позволяет проводить расщепление выборки на более мелкие группы.

Корреляции с возрастом для 3-х возрастных групп женщин представлены в табл. 2.

При анализе таблицы сразу обращает на себя внимание выделение по числу связей средней возрастной группы: число связей снижается, за счет отрицательных связей с повышением соотношения (+) / (–) связей.

Это, как уже отмечалось ранее, может отражать повышение функциональной (физической) нагрузки для этой возрастной группы. У пожилых число связей восстанавливается, как и отношение (+) и (–) связей, однако, число высоко значимых ($q > 0,4$) связей не восстанавливается, как не восстанавливается и сниженное число высоко значимых отрицательных связей. Растет в группе пожилых общее число связей и особенно (–) связей, что, видимо, отражает попытки стареющего организма сохранить целостность организма за счет увеличения общего числа связей и стабилизирующих отрицательных обратных связей в особенности. То же видно на примере оценки силы связей: снижается средняя сила отрицательных обратных связей и повышается в средней возрастной группе соотношение (+) / (–) связей, с неполной компенсацией в группе пожилых.

Характерно, что инверсий среди сильных связей и связей средней силы с возрастом не наблюдается.

Отмеченные закономерности наглядно видны на графиках — рис. 2–4.

Таблица 2

 Возрастные корреляции исследуемых параметров
 по возрастным группам (женщины)

№ п. п.	Показатель		20–35 лет	35–50 лет	>50 лет
1	Общее число корреляционных связей в группе	n	36	27	42
2	То же (+)	$n(+)$	19	19	26
3	То же (-)	$n(-)$	17	8	16
4	Отношение (+) / (-) связям	$n(+)/n(-)$	1,12	2,38	1,25
5	Число сильных связей	$n q > 0,6$	4	4	3
6	То же (+)	$n(+)$ $q > 0,6$	3	4	3
7	То же (-)	$n(-) q > 0,6$	1	0	0
8	Число среднеинтенсивных связей	n $q = 0,4 - 0,6$	11	5	5
9	То же (+)	$n(+)$ $q = 0,4 - 0,6$	4	4	4
10	То же (-)	$n(-)$ $q = 0,4 - 0,6$	7	1	1
11	Число слабых связей	$n q < 0,4$	21	18	33
12	То же (+)	$n(+)$ $q < 0,4$	13	12	22
13	То же (-)	$n(-)$ $q < 0,4$	8	6	17
14	Ср. сила связей в группе (абсолютные значения)	q_{cp}	0,22	0,18	0,21
15	То же (+)	$q(+)$ cp	0,12	0,13	0,13
16	То же (-)	$q(-)$ cp	0,10	0,05	0,08
17	Отношение силы (+) и (-) связей	$q(+)/q(-)$	1,20	2,6	1,63
18	Число инверсий связей	n инв	нет (для $q > 0,4$)		

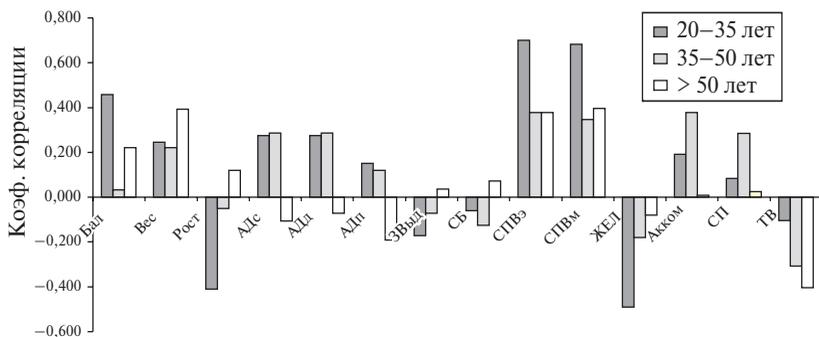


Рис. 2. Возрастная зависимость биомаркеров по 3-м возрастным группам (женщины)

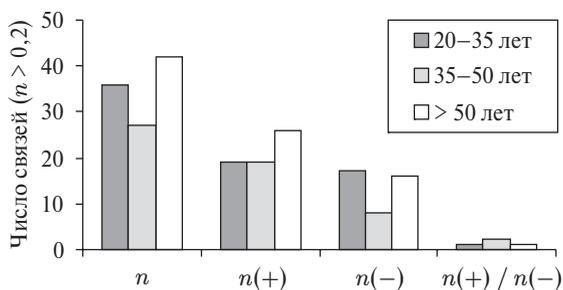


Рис. 3. Изменение общего числа связей с возрастом

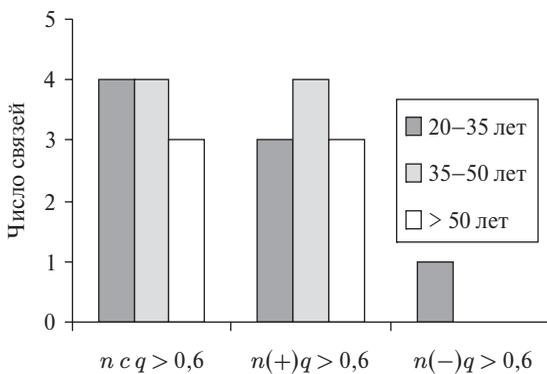


Рис. 4. Изменение числа сильных связей с возрастом

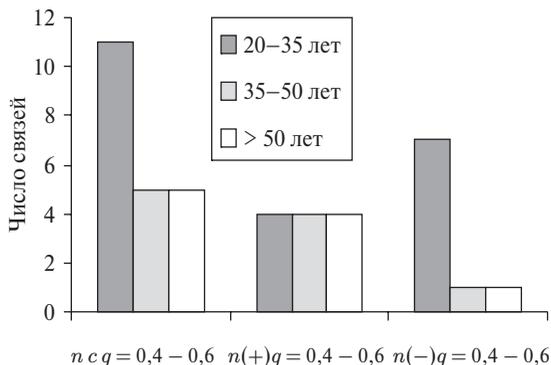


Рис. 5. Изменение числа связей средней силы с возрастом

Структура значимых корреляций (с коэффициентом корреляции выше 0,4) отражены на рис. 7а, 7б, 7в. Можно видеть, что в каждой возрастной группе структура связей исследуемых параметров несколько различается.

В целом, для всех групп сохраняется высокая корреляция между показателями СПВэ и СПВм типов и взаимосвязи среди показателей сердечно-сосудистой системы: АДс — АДд, АДс — АДп, в пожилом возрасте возникает связь средней силы АДд — АДп, дополняющая треугольник для всех 3-х показателей.

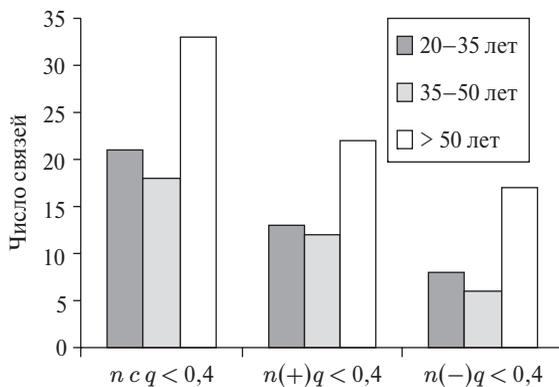


Рис. 6. Изменение числа слабых связей с возрастом

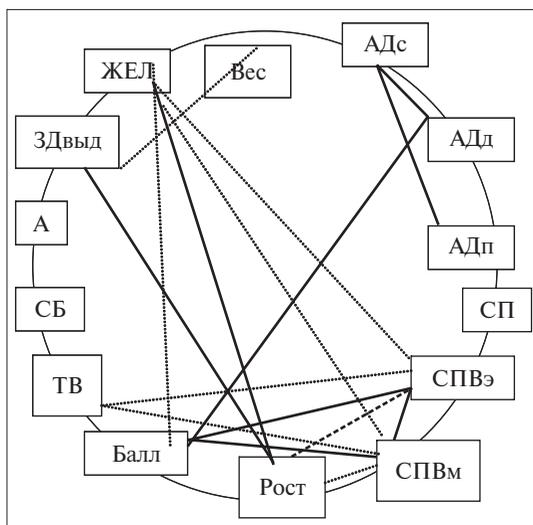


Рис. 7а. Структура системной организации по исследуемым параметрам в молодой группе. Обозначения здесь и далее как на рис. 1а

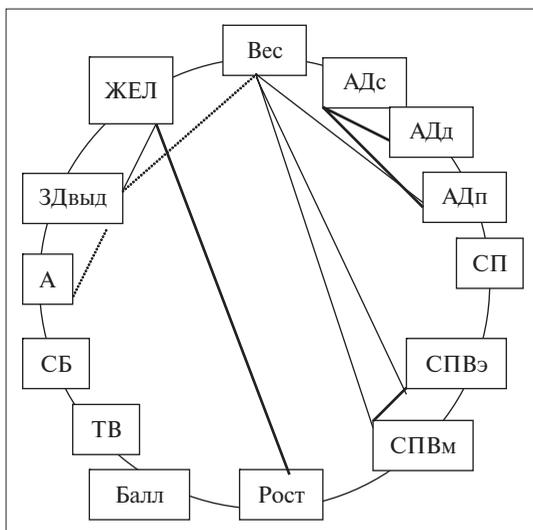


Рис. 7б. Структура системной организации по исследуемым параметрам в группе среднего возраста

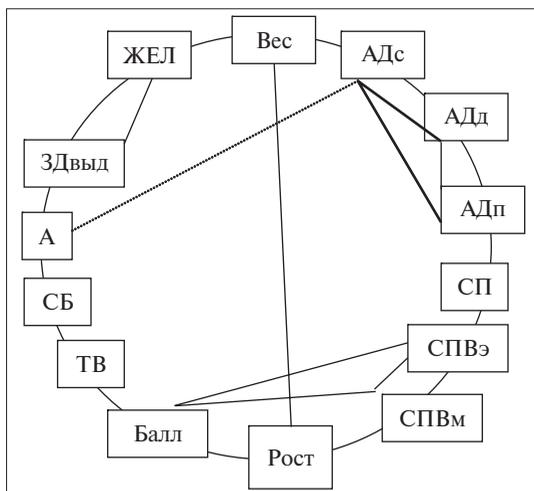


Рис. 7в. Структура системной организации по исследуемым параметрам в группе пожилых

Установление (+) связей в средней возрастной группе: Вес — АДп и СПВэ — Вес — СПВм говорит о патологическом характере развивающихся с возрастом нарушений сердечно-сосудистого типа. В группе пожилых этих связей уже нет — часть когорты с высоким патологическим возрастом (ПВ), видимо, вымерла, кроме того, в старости идут естественные процессы снижения веса (массы тела).

В молодой возрастной группе мы видим наибольшее разнообразие связей; в молодом возрасте значимо коррелируют между собой показатели роста и развития — ЖЕЛ — Рост, Рост — ЗДвыд.

Видна хорошо известная в биологии старения связь прекращения роста и начала старения — наличие (–) связей СПВэ — Рост — СПВм, а также связь достаточно отдаленных систем, но выраженно изменяющихся с возрастом — изменений сосудистой стенки (СПВэ, СПВм) и показателей психики (внимания, в первую очередь страдающего с возрастом) — ТВ.

Видно в этой возрастной группе и начало формирования патологических процессов: Вес — ЗДвыд (нарастание веса сопровождается одышкой), чему противостоят процессы физического роста и развития: (+) связь Рост — ЗДвыд.; субъективные жалобы (Балл анкеты) здесь прямо связаны с объективными показателями сердечно-сосудистой системы (СПВэ и СПВм; АДд) и системы дыхания (ЖЕЛ).

В группе среднего возраста количество связей значительно снижается; кроме отмеченного нарастания и увеличения числа патологических связей Веса с показателями сердечно-сосудистой системы и ЗДвыд, сохра-

няется хорошо выраженная связь между показателями дыхательной системы (ЗДвыд — ЖЕЛ). Появляется связь (–) ЗДвыд — Акком. Другие связи, отмеченные выше для лиц молодой группы, нивелируются. Видимо, это указывает не столько на действительное снижение этих связей, сколько на разнообразие темпов старения для различных систем организма — это само по себе известный признак старения, оцениваемый как дисбаланс, проявляющийся явно в снижении числа связей в системе — организме.

В пожилом возрасте мы видим уже ясные признаки, характерные для долгожителей — выраженные признаки балансирования показателей физического развития (Рост — Вес, ЖЕЛ — ЗДвыд), отставание показателей старения органов зрения (Аккомодации) от показателей старения сердечно-сосудистой системы: (–) связь Аккомодации с АДс.

В то же время остаются выраженными изменения сердечно-сосудистой системы (АДд — АДс — АДп; СПВэ — СПВм), связанные с субъективным неблагополучием (Балл анкеты).

Таким образом, сущностная характеристика связей, изменяющихся с возрастом, отражает все разнообразие реально протекающих процессов в организме — собственно старение, процессы физического развития, противостоящие старению на уровне тренировки и компенсации функций, а также патологические процессы.

Наиболее важными и постоянными являются изменения показателей сердечно-сосудистой системы (давления, отражающего как возрастные, так и патологические процессы, и оба показателя СПВ, тесно коррелирующие между собой и единственные, видимо, отражающие практически исключительно возрастные изменения).

Наши наблюдения, таким образом, говорят в пользу гипотез о разноскоростном старении индивидуумов в популяции и органов и систем в организме, что делает необходимым определение показателей биологического возраста и расшифровки этого показателя для каждого человека в отдельности. Возможно, при лонгитудинальном, а не поперечном, исследовании, когда в течение жизни оценивается гармоничность изменения различных систем для одного и того же организма, эти корреляции могут быть в пределах каждого организма более сильно связаны с возрастом.

Все выше описанное указывает на то, что в средних возрастах организм претерпевает качественные изменения в поддержании своей структуры, сопровождающиеся изменениями числа и силы связей в сторону дестабилизации всей системы. Так как процессы морфогенеза и, в целом, репродуктивный период уже закончились к этому времени, можно думать, что речь идет о процессах старения, имеющих разрушительную силу в своей основе.

Организм в этом возрасте уже не подвержен действию естественного отбора и не имеет отобранных эволюцией путей дальнейшего развития в сторону стабилизации. Поэтому, в целом, в пожилых возрастах, хотя и на-

ступает стабилизация, связанная, видимо, с самим фактом нарушения целостной организации системы — организма и включения компенсаторных связей, но новая достигнутая компенсация вряд ли может быть полноценной.

Факторный анализ как метод изучения структурной организации функций

Специальный интерес представляет собой использование факторного анализа, применение которого позволяет выделить зависимые и независимые группы причин, влияющих на исследуемый процесс, а также выделить количество таких значимых групп.

Как показано на рис. 8, имеется по крайней мере 6 независимых групп с факторной нагрузкой выше 0,4, которую считают значимой.

Наиболее значимую группу составляют показатели АДс, АДд, АДп, СПВэ, СПВм и Вес, которые, таким образом, составляют взаимосвязанную группу.

Не трудно видеть, что все эти показатели отражают так называемый сердечно-сосудистый тип старения и, видимо, патогенетически связаны друг с другом. Наличие показателя веса тела в данной группе подтверждает представления о важности диет и сохранения стабильного веса тела для целей профилактики старения.

Рост входит в другую группу, отражающую морфогенетические процессы — рост, ЖЕЛ и задержка выдоха.

Третьим по значимости для процесса старения является показатель остроты слуха.

Четвертый фактор — аккомодация, связанная с баллом анкеты самооценки здоровья.

Пятый фактор — Статический баланс и шестой — Тест Векслера.

Таким образом, ряд показателей, входящих в тест определения биологического возраста, тесно связаны между собой; в то же время, некоторые показатели имеют самостоятельное значение для процесса старения.

Сам процесс старения оказывается многокомпонентным и включает минимум 6 достаточно значимых групп факторов.

Скорее всего, это отражает известные положения о гетерохронности — разновременности старения разных систем организма и указывает на то, что старение может быть связано с рядом параллельно идущих процессов, которые могут протекать у различных индивидов и в различных условиях жизни по-разному — с различной скоростью. Последнее ставит вопрос об индивидуальном «диагнозе» старения и, соответственно, индивидуальной профилактике старения для каждого человека.

В заключение можно сказать, что анализ корреляционных связей между маркерами биологического возраста в 3-х возрастных группах показал выраженные изменения системной целостности организма — изменение числа и силы корреляционных связей, изменение соотношения (+) и (-) связей, что, в целом, можно характеризовать как снижение с возрастом системной целостности организма, дисбаланс согласованности функционирования систем организма и перестройку регуляторных связей с повышением напряженности функционирования органов и систем.

Факторный анализ выявил сложную структуру процесса старения, включающего 6 независимых групп факторов. Используемый подход дает возможность получить ценную информацию, как в области теоретических взглядов по вопросам сохранения и изменения структуры и целостности организма в процессе старения, так и по вопросам конкретной содержательной интерпретации данных.

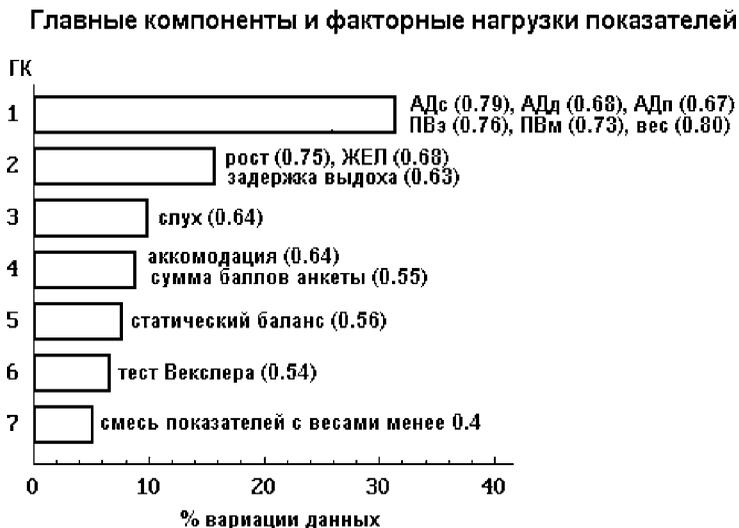


Рис. 8. Главные компоненты и факторные нагрузки бимаркеров старения (женщины)

Литература

1. Анохин П. К. Функциональные системы // Нейропсихология. М., 1984. С. 23.
2. Биология старения. Л.: Наука, 1982 (Сер.: Руководство по физиологии / Академия наук СССР).

3. Биологический возраст, наследственность и старение // Ежегодник «Геронтология и гериатрия» / Под ред. Д. Ф. Чеботарева. Киев, 1984.
4. *Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А.* Старение: механизмы и пути преодоления. М., 1997.
5. *Крутько В. Н., Подколзин А. А., Донцов В. И.* Старение: системный подход. Профилактика старения // Ежегодник Национального геронтологического центра. 1998. Вып. 1.
6. *Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И.* и др. Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии. Профилактика старения // Ежегодник Национального геронтологического центра. 1999. Вып. 2.
7. *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.
8. *Наджарян Т. Л., Мамаев В. Б.* Проблема определения биологического возраста // Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ, 1984. Т. 4. С. 81–134.
9. Системные исследования. Ежегодник ИСА РАН / Под ред. Д. М. Гвишиани. М., 1996.
10. *Смирнова Т. М., Крутько В. Н., Донцов В. И.* и др. Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии. Профилактика старения // Ежегодник Национального геронтологического центра. 1999. Вып. 2.
11. *Фролькис В. В.* Старение и биологические возможности организма. М., 1975.
12. *Checkland P. B.* Systems Thinking, System Practice. Chichester: J. Wiley and Sons, 1986.
13. *Nicolis J. S.* Dynamics of Hierarchical Systems. An Evolutionary Approach. Berlin etc.: Springer-Verlag, 1986.
14. *McClean G. E.* Biomarkers of age and aging (Review) // Exp. Gerontol. 1997. Vol. 32. P. 87.
15. *Mooradian A. D.* Biomarkers of aging: do we know what to look for? // J. Gerontol. 1990. Vol. 45. P. 183.
16. Practical Handbook of Human Biological Age Determination (Balin AK ed.). Boca Raton: FL: CRC Press, 1996.
17. *Turturro A.* et al. Biomarkers of aging: an overview // Biomed. Envir. Sci. 1991. Vol. 4. P. 130.