

Системный анализ в медицине и биологии

Системный анализ биомаркеров старения для определения биологического возраста *

В.И. Донцов^I, В. Н. Крутько^{I,II}

^I Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

^{II} Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Аннотация. Биологический возраст (БВ) – количественная мера старения, отражающая снижение жизнеспособности организма с возрастом. Жизнеспособность целого (организма) складывается из жизнеспособности частей (органов и систем организма), что соответствует их функциональному ресурсу. Показатели такого ресурса – биомаркеры (БМ) старения. БМ старения являются любые показатели, значительно снижающиеся с возрастом и имеющие малый индивидуальный разброс. К БМ старения, количественно характеризующих БВ, может быть предъявлен ряд требований, исходя из принципов и методов построения панелей и систем определения БВ. Оптимальным является набор из 8-12 «ортогональных» – минимально взаимно коррелированных БМ, характеризующих состояние различных жизненно важных систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной), в частности, отражающих: возрастную физиологию, характеристики постарения наиболее важных органов и систем, физическую и умственную работоспособность, пределы адаптации и функциональные резервы, возрастную хроническую патологию, самооценку состояния здоровья и общего состояния. Важнейшими требованиями к БМ являются: точность, информативность, малая индивидуальная вариабельность и устойчивость к внешним воздействиям, болезням и тренировкам, не слишком высокие сложность и стоимость, доступность аппаратуры, учет конкретных задач и возможностей исследователя. С учетом этих требований, отобраны перспективные биомаркеры старения, из которых могут формироваться различные диагностические панели для оценки БВ для разных целей и задач пользователей.

Ключевые слова: системный анализ, старение, биомаркеры старения, биовозраст, персонализированная медицина.

DOI: 10.14357/20790279180404

Введение

Согласно представлениям ВОЗ, уровень здоровья и продолжительность жизни населения являются одними из центральных показателей качества жизни в стране. Однако повсеместно наблюдающееся во всех цивилизованных странах повыше-

ние продолжительности жизни ставит серьезную проблему, связанную с одновременным снижением рождаемости. Эта общемировая тенденция старения населения [1] приводит к увеличению внимания к проблеме в целом. При этом важнейшим является количественная и качественная характеристика индивидуального старения, для чего как правило, используется показатель биологического возраста (БВ) [2-10]. Обычно авторы применяют набор био-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ: грант № 17-07-00528 «Методология и информационные технологии диагностики старения человека».

маркеров (БМ), характерный для своей школы, используя метод множественной корреляции, что дает только один показатель – собственно БВ, и делает невозможным изменение набора БМ и индивидуального учета каждого БМ, то есть, тесты являются ригидными и не дружественными к пользователю и исследователю.

Цель работы состоит в анализе принципов, критериев и методов построения систем определения БВ, с учетом ограничений по точности, информативности, стоимости и трудоемкости использования, с возможностью получения информации по старению органов и систем организма и доступностью коррекции набора и формул используемых БМ.

1. Сущность старения, показателя биовозраста и его биомаркеров

Современная диагностика старения должна осуществляться на основе фундаментальных законов старения с использованием современного метода анализа – системного подхода [2-4, 10-17]. Главным феноменом старения является снижение с возрастом общей жизнеспособности организма. При этом жизнеспособность целостного организма можно рассматривать как сумму (интеграл) жизнеспособностей его частей – органов и систем, что адекватно их состоянию – функциональному ресурсу. Показатели такого ресурса – биомаркеры старения, которые могут являться любые показатели, значительно снижающиеся с возрастом и имеющие малый индивидуальный разброс.

Стандартами, с которыми сравниваются БМ, являются средние для популяции показатели темпа старения различных органов и систем – возрастные морфологические и функциональные стандарты. Конкретно, БВ отдельных органов и систем вычисляют, сравнивая их имеющиеся возрастные показатели со среднестатистическими для данного календарного возраста (КВ).

К БМ старения, количественно характеризующих БВ отдельных органов и систем (парциальные БВ – БВп), может быть предъявлен ряд требований, исходя из принципов и методов построения имеющихся систем определения БВ.

2. Системный анализ принципов и методов выбора биомаркеров старения

Биомаркерами старения являются любые показатели, которые значительно снижаются с возрастом и имеют небольшой межиндивидуальный разброс. Однако, кроме этих характеристик, к ним также может быть предъявлен ряд важных требо-

ваний, свойственных для «хороших» информативных биомаркеров.

Первой задачей, с которой сталкиваются при построении систем определения БВ, является выбор количества БМ и их сути – отражения тех или иных важных характеристик организма, необходимых и достаточных для точной и всесторонней количественной характеристики старения методом БВ. По данным литературы, количество БМ для систем определения БВ колеблется для различных школ от 5 до 30, а в некоторых случаях (для панелей из биохимических показателей) – до сотен.

С точки зрения системного анализа организм является органически целостной системой. Системы данного типа характеризуются сильной кросс-коррелированностью между своими элементами. Для таких систем, информативность тестовых панелей, используемых для оценки и прогноза общего состояния системы, по мере увеличения числа тестов, вначале растет, но далее достигает максимума (для живых организмов максимум лежит в диапазоне порядка 10-20), и при дальнейшем увеличении числа тестов информативность начинает снижаться за счет уменьшения отношения полезного сигнала к шуму. С другой стороны, небольшое количество БМ (2 – 4), при удобстве и дешевизне диагностики, ведет к возможности большой ошибки вследствие «выбросов» отдельных показателей БМ, обусловленных гено- и фенотипическими особенностями конкретных индивидов. Кроме того, малое значение БВ не позволяет решать очень важную задачу оценки типа и профиля индивидуального старения, необходимой для выбора персонализированных программ профилактики старения. С учетом других требований, предъявляемых к тестовым панелям для оценки БВ: точность, информативность, статистическая значимость, трудоемкость, доступность и стоимость диагностики, – оптимальное количество тестов лежит, для разных задач, в диапазоне от 5 до 20.

Оптимальным является набор из «ортогональных» – минимально взаимно коррелированных БМ, которые характеризуют состояние жизненно важных систем организма, прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной. БМ старения также должны отражать:

- возрастную физиологию,
- физическую и умственную работоспособность,
- пределы адаптации и функциональные резервы,
- особенности постарения жизненно важных органов и систем организма,
- развитие возрастной хронической патологии,
- самооценку общего состояния здоровья.

Следует учитывать, что диагностика БВ используется для решения разных задач разными типами пользователей:

- неподготовленные пользователи, проводящие диагностику собственного БВ в домашних условиях без каких-либо аппаратов или с домашними приборами – тонометр, глюкометр и др.;
- врачи, использующие возможности клинической лаборатории;
- биологи-исследователи, обладающие специальной аппаратурой.

Для разных типов пользователей и решаемых ими задач целесообразно применять различные наборы БМ, с разной трудностью тестирования, стоимостью, точностью и информативностью.

Другим важным моментом является метод оценки БВ. Представители различных школ как правило используют один выбранный ими набор БМ и метод линейной регрессии для оценки БВ целостного организма. Такой показатель БВ оказывается чувствительным к региональным и историческим условиям и не учитывает нелинейность изменения ряда БМ. Так, нами была оценена эффективность определения БВ с помощью официально принятой в 80-х годах прошлого века киевской методики определения БВ. Оценка была проведена для популяции жителей г. Москвы [18]. Было обследовано 195 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 74 лет. Результаты расчетов БВ по этой методике для обследованной популяции москвичей оказались существенно хуже, чем для референтной популяции жителей Украины. Коэффициенты множественной детерминации были равны, соответственно для мужчин и женщин, 31 и 52%. На основе полученных данных для московской популяции мы построили новые формулы для определения БВ, удовлетворяющие требованиям минимальности числа используемых БМ, надежности всех входящих в формулы коэффициентов, учета нелинейного характера возрастной динамики некоторых БМ. Коэффициенты множественной детерминации составили 76 % у мужчин и 69 % у женщин. Все коэффициенты, входящие в формулы, были статистически значимы уровнем значимости $p < 0,01$. При использовании нелинейной регрессии разброс данных вокруг прямой зависимости БВ от КВ стал значительно более равномерным для всех возрастов.

Для решения практически важной задачи - определения профиля старения (скорости и уровня постарения отдельных жизненно важных систем организма) и получения возможности для исследователя свободно варьировать набором биомаркеров в зависимости от выбранных целей и критери-

ев качества анализа, был разработан другой метод. Нами предлагается рассчитывать показатели парциальных БВ (БВп) для каждого БМ с вычислением по ним показателя среднего БВ (БВср) с весами, характеризующими важность вклада каждого отдельного БМ в процесс старения целостного организма. При этом возрастные изменения отдельных БМ могут описываться как линейными, так и нелинейными (например, для показателей старения зрительного анализатора) функциями. Для вычисления БВп удобно использовать программу Excel и не стандартное представление возрастных изменений БМ. По оси абсцисс откладываются значения среднестатистических показателей БМ, а по оси ординат – значения возраста. Применение затем стандартной функции Excel позволяет подобрать вид зависимости БМ от возраста и определить коэффициент корреляции. Оказывается, что многие такие зависимости описываются полиномами 3–4-го порядка, а не линейными функциями, как это делают большинство геронтологических школ. Такой метод оценки БВ эффективно применяется в специальных компьютерных системах для диагностики и профилактики старения [19-21].

3. Требования к точности используемых биомаркеров старения для оценки биовозраста

Точность определения БВп и БВ является одной из важнейших проблем, возникающих при построении оптимальной панели БМ. Многие БМ, имеющие низкую точность, традиционно используются различными школами при определении БВ по формулам линейной регрессии.

Так, например, показатель диастолического артериального давления крови изменяется в норме в среднем с 20 до 70 лет от 80 до 90 мм рт ст, что, при реальной точности определения в 5 мм рт ст, дает погрешность при вычислении БВп для этого теста в 25-30 лет(!). Систолическое артериальное давление крови, также используемое во многих тестовых панелях, дает также большую погрешность – в 7-8 лет, кроме того, этот показатель подвержен сильным внешним и внутренним влияниям: психо-эмоциональное состояние; физические нагрузки; заболевания, в т.ч. типичная для пожилых гипертоническая болезнь.

Недостаточно точными являются показатели мышечной силы (кистевая динамометрия) и скорости пульсовой волны по артериям мышечного типа. С другой стороны, отличную точность – менее 1 года дают такие показатели, как: аккомодация; слуховой порог слышимой частоты звука;

теппинг-тест; тест баланса; эргометрия с использованием велотренажеров; уровень напряжения кислорода в артериальной крови; уровень фибриногена крови и альбумин-глобулиновый коэффициент сыворотки крови. Хорошие результаты (точность определения 1-2 года) дают такие показатели, как: жизненная емкость легких (ЖЕЛ); скорость пульсовой волны по артериям эластического типа; уровень фосфолипидов крови; тест Шульте на психическую работоспособность и сахарная нагрузка. Различия в точности определения БВп для разных БМ иллюстрирует табл. 1.

Исходя из выше сказанного, оценим адекватность тестовой панели БМ «киевской методики» определения БВ Института геронтологии (г. Киев):

$$\text{БВ} = 58,873 + 0,180 * \text{АДс} - 0,073 * \text{АДд} - 0,141 * \text{АДп} - 0,262 * \text{СПВэ} + 0,646 * \text{СПВм} - 0,001 * \text{ЖЕЛ} + 0,005 * \text{Задержка выдоха} - 1,881 * \text{Аккомодация} + 0,189 * \text{Острота слуха} - 0,026 * \text{Статический баланс} - 0,107 * \text{Масса тела} + 0,320 * \text{Анкета самооценки} - 0,327 * \text{Тест Векслера}.$$

- Масса тела – слабо связана с возрастом (связана, в основном, с ростом);

- Артериальное давление диастолическое (АДд) – не пригодна по точности ($\pm 25-30$ лет);
- Артериальное давление систолическое (АДс) – малая точность и подверженность внешним влияниям и заболеваниям;
- АДпульсовое – избыточна, т.к. является разностью уже известных АДс и АДд;
- Скорость пульсовой волны мышечного типа (СПВм) – недостаточно точна и высоко коррелирована с СПВэ (эластического типа);
- Аккомодацию в диоптриях определять сложно и этот биомаркер менее точен, чем более просто определяемый показатель расстояния до ближней точки зрения (мм);
- Тест Векслера громоздок и менее точен чем Тест Шульте;
- Оценка остроты слуха в децибелах громоздка, затратна и менее точна, чем оценка слухового порога в герцах.

С учетом всего вышесказанного, нами отобраны конкретные БМ старения, из которых могут составляться панели БМ для оценки БВп и БВ для различных целей и возможностей диагностики старения (рис. 1). А также создана компьютерная программа определения БВ человека с возможно-

Табл. 1

Точность биомаркеров старения

№	Биомаркеры	20 лет	70 лет	Разность	Точность измерения	Точность (годы)	Оценка
1	Напряжение кислорода (%)	98,8	80,5	18,3	0,3	0,8	Отлично
2	ЖЕЛ (мл)	4500	3000	1500	50	1,7	Отлично
3	СПВэ (м/сек)	600	950	-350	20	-2,9	Хорошо
4	СПВм (м/сек)	780	900	-120	10	-8,3	Плохо
5	Артериальное давление систолическое (мм рт ст)	120	160	-40	5	-6,2	Удовлетворительно
6	Артериальное давление диастолическое (мм рт ст)	70	90	-20	5	-12,5	Очень плохо
7	Фибриноген (г/л)	1,75	3,25	-1,50	0,05	-1,7	Отлично
8	Фосфолипиды (г/л)	1,66	2,03	-0,37	0,03	-4,5	Плохо
9	Эргометрия (ватт)	230	130	100	5	2,5	Хорошо
10	Слуховой порог (кГц)	17	9	8	100	0,6	Отлично
11	Ближняя точка зрения (см)	10	100	-90	1	-0,5	Отлично
12	Тест Шульте (сек)	35	70	-32	1	-1,4	Отлично
13	Постукивание (число раз)	150	100	50	1	1,0	Отлично
14	Сила кисти (кг)	50	35	15	1	3,3	Плохо
15	Статический баланс (сек)	80	30	50	1	1,0	Отлично
16	Почечный клиренс (%)	50	30	20	1	2,5	Хорошо
17	Сахарная нагрузка (%)	4,5	7,0	-3	0,1	-1,7	Отлично
18	Проба Штанге (сек)	50	24	26	1,1	2,1	Хорошо
19	Проба Генче (сек)	40	14	26	1,1	2,1	Хорошо
20	Приседания (число раз)	115	50	65	1	0,8	Отлично
21	Поднимания (число раз)	40	10	30	1	1,7	Отлично

стями создания различных панелей, баз данных и модификации формул расчета БВп. На рис. 2 представлено окно настройки формул программы.

4. Новые биомаркеры старения

В ходе старения происходит накопление клеточных изменений, обусловленных либо стохастическими дефектами, либо регулируемым процессом развития [22]. Длина теломер хроматина лейкоцитов была предложена в качестве маркера биологического возраста [23, 24]. Несколько других молекулярных методов могут быть использованы для оценки возраста человека: возраст-зависимые делеции митохондриальной ДНК [25], перестановки ДНК в Т-клетках [26], белковые изменения – такие, как рацемизация аспарагиновой кислоты [27] и конечных продуктов гликирования [28]. Однако все эти биомаркеры имеют относительно низкую точность и сложности в практическом применении [29].

Новые перспективы открывает изучение эпигенетического «ландшафта» хроматина. В частности, оценки процессов метилирования ДНК (DNAm) используются для оценки изменений хроматина клеток при старении [30,31]. До сих пор не ясно эпигенетические модификации специально регулируются в процессе старения, или они скорее отражают повышенное отклонение локальных уровней DNAm из-за потери контроля в конкретных локусах. Некоторые сайты ДНК показывают почти линейные из-

менения DNAm во время старения и поэтому могут быть использованы для оценки БВ. Количественная модель старения предполагает использование значений DNAm для 71 сайтов ДНК. В настоящее время разработана методика определения БВ, которая требует измерения уровней DNAm только на трех сайтах ДНК [30]. Примечательно, что на эти возрастные изменения влияют заболевания и образ жизни, т.е. они в большей мере отражают БВ, нежели КВ. Эффективность и точность метода достигает 3,5 лет (для определения активности теломеразы – 5 лет) и, видимо, является на настоящее время наилучшей для определения БВ методами *in vitro*.

В целом, можно сделать вывод о том, что новые и модные методы биохимии и генетики зачастую существенно уступают по точности и информативности многим классическим методам определения изменений с возрастом функциональных уровней и резервов жизненно важных систем организма, отражающих интегральные результаты процесса старения человека.

Заключение

Биологический возраст (БВ) представляет собой количественную характеристику старения, используемую в настоящее время для многих целей профилактической медицины и медицины анти-старения (Anti-Ageing Medicine). БВ, как и сам феномен старения, отражает снижение общей жизнеспособ-

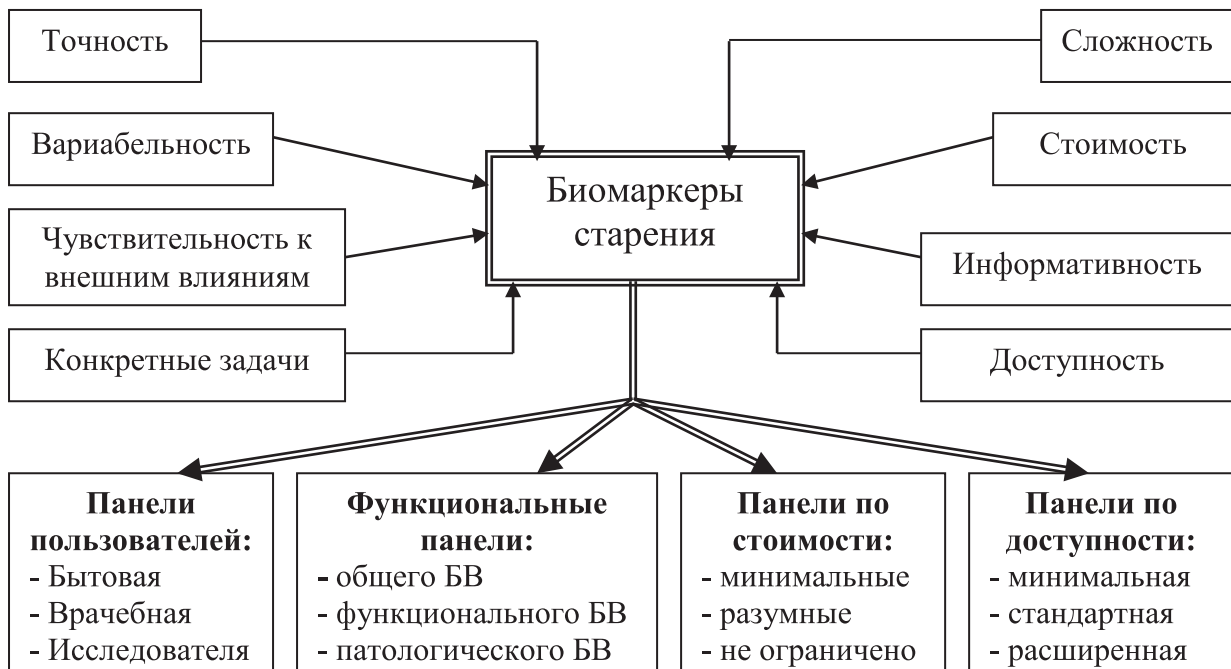


Рис. 1. Системный процесс формирования Панелей биомаркеров старения

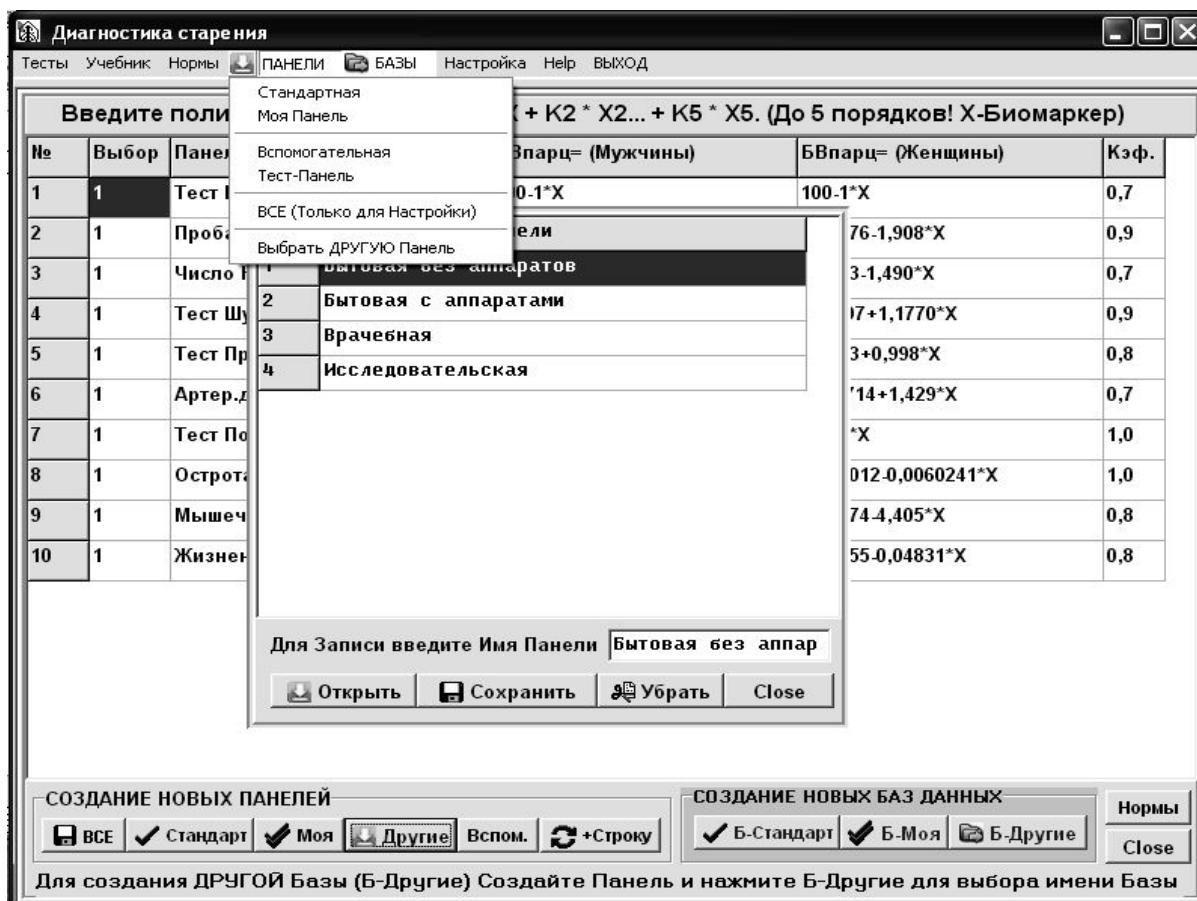


Рис. 2. Окно настройки формул Программы определения биовозраста

ности организма с возрастом. Так как жизнеспособность целого (организма) складывается из жизнеспособности частей (органов и систем организма), то для характеристики структуры и особенностей старения целостного организма представляется перспективным использовать парциальные БВп. БМ старения могут быть показателями морфологического и функционального состояния организма, значительно снижающиеся с возрастом и имеющие малый индивидуальный разброс. Оптимальным является набор из 6-15 «ортогональных» – минимально взаимно коррелированных БМ, характеризующих состояние различных жизненно важных систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной), в частности, отражающих: возрастную физиологию, характеристики постарения наиболее важных органов и систем, физическую и умственную работоспособность, пределы адаптации и функциональные резервы, возрастную хроническую патологию, самооценку состояния здоровья.

Важнейшими требованиями к БМ являются: точность, информативность, малая индивидуальная вариабельность и устойчивость к внешним

воздействиям, болезням и тренировкам, не слишком высокие сложность и стоимость, доступность аппаратуры, учет конкретных задач и возможностей исследователя. С учетом этих требований, отобраны перспективные биомаркеры старения, из которых могут формироваться различные диагностические панели для оценки БВ для разных целей и задач пользователей.

Быстрая и качественная диагностика старения возможна на современном уровне лишь при использовании соответствующих математических алгоритмов и компьютерных систем.

Литература

1. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Системный анализ тенденций и причин демографической катастрофы в России в конце XX века // Труды ИСА РАН. 2005. Т.13. С. 43-54.
2. Dontsov V.I. and Krutko V.N. 2015. Biological age as a method for systematic assessment of ontogenetic changes in the state of an organism. Russian Journal of Developmental Biology. 46(5):246-253.

3. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяцева О.В., Кузнецов И.А., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Смирнова Т.М., Соколова Л.А. Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т.48. №3. С.12-19.
4. Донцов В.И., Крутько В.Н. Биологический возраст как системный метод оценки старения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т 13. №3. С. 526-534.
5. Крутько В.Н., Донцов В.И., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. №3(26). С. 82-99.
6. Peto M.V., De la Guardia C., Winslow K., Ho A., Fortney K. and Morgen E. 2017. Mortality Predictors.org: a manually-curated database of published biomarkers of human all-cause mortality. *Aging* (Albany NY). 9(8):1916-1925.
7. Sprott R.L. 2010. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 45:2-4.
8. Черемушников И.И., Давыдова Н.О., Гривко Н.В., Барашиева Е.С. Мониторинг биологического возраста студентов как показатель адаптации в ВУЗе // Врач-аспирант. 2012. Т.53. №4. С. 285-292.
9. Karasik D., Demissie S., Cupples A. and Kie D. 2005. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci.* 60:574-587.
10. Mather K.A., Jorm A.F., Parslow R.A. and Christensen H. 2011. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66:202-213.
11. Гудкова Л.К. Проблема целостности в физиологической антропологии // Вестник МГУ. Серия 23: Антропология. 2010. №3. С. 16-24.
12. Галимов Э.М. Феномен жизни: между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции. М.: Едиториал УРСС. 2006. 256 с.
13. Донцов В.И., Крутько В.Н. Старение: системный подход // Труды ИСА РАН. 2017. Т.67. №1. С.104-112.
14. Крутько В.Н., Донцов В.И., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. №3(26). С. 82-99.
15. Донцов В.И., Крутько В.Н. Биологический возраст как метод системной оценки возрастных изменений состояния организма // Сборник трудов XI Международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2017), 19-20 октября 2017 г., Благовещенск. 2017. С. 23–27.
16. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяцева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т.43. №1. С. 12 –19.
17. Лазько А.Е., Лазько М.В., Ярошинская А.П., Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В. Использование структурно-системного анализа в биологии // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т.7. №4. С. 163-165.
18. Крутько В.Н., Смирнова Т.М., Донцов В.И., Борисов С.Е. Диагностика старения. Сообщение I. Проблема надежности линейных регрессионных моделей биологического возраста. *Физиология человека.* 2001. Т.27. №6. С.88-94.
19. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мамиконова О.А., Розенблит С.И. Специализированные медицинские информационные системы: методические подходы и компьютерная программа для оценки биологического возраста в профилактической медицине // Информационно-измерительные и управляющие системы. 2014. Т.12. №10. С. 94-98.
20. Донцов В.И., Крутько В.Н., Потемкина Н.С., Мамиконова О.А. Компьютерные системы в диагностике старения: оценка биологического возраста, рациона питания, физического здоровья и психических резервов // Труды ИСА РАН. 2016. Т. 67. № 2. С. 44-53.
21. Донцов В.И., Крутько В.Н. Биовозраст: количественная диагностика старения и рисков смертности. Свидетельство о регистрации компьютерной программы для ЭВМ № 2016663535 от 12 декабря 2016.
22. Garinis, G.A., van der Horst G.T., Vijg J. and Hoeijmakers J.H. 2008. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nat Cell Biol.* 10:1241-1247.
23. Song Z., Von F.G., Liu Y., Kraus J.M., Torrice C., Dillon P., Rudolph-Watabe M., Ju Z., Kestler H.A., Sanoff H., Lenhard R.K. 2010. Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell.* 9:607-615.
24. Blasco M.A. 2005. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet.* 6:611-622.
25. Cortopassi G.A., Shibata D., Soong N.W. and Arnheim N. 1992. A pattern of accumulation of a

- somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89:7370-7374.
26. Zubakov D., Liu F., van Zelm M.C., Vermeulen J., Oostra B.A., van Duijn C.M., Driessen G.J., van Dongen J.J., Kayser M. and Langerak A.W. 2010. Estimating human age from T-cell DNA rearrangements. *Curr Biol*. 20:R970-R971.
 27. Helfman P.M. and Bada J.L. 1976. Aspartic acid racemisation in dentine as a measure of ageing. *Nature*. 262:279-281.
 28. Odetti P., Rossi S., Monacell F., Poggi A., Cirigliaro M., Federici M. and Federici A. 2005. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1043:710-717.
 29. Meissner C. and Ritz-Timme S. 2010. Molecular pathology and age estimation. *Forensic Sci Int*. 203:34-43.
 30. Weidner C.I., Lin Q., Koch C.M. et al. 2014. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biology*. 15:R24.
 31. Fraga M.F. and Esteller M. 2007. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 23:413-418.

Крутько Вячеслав Николаевич. Институт системного анализа Федерального государственного учреждения Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук г. Москва, Россия. Заведующий отделом, доктор технических наук, кандидат биологических наук, профессор. Количество печатных работ: 220 (в т.ч. 15 монографий). Область научных интересов: медицинская информатика, компьютерные системы для оценки и прогноза здоровья и старения. E-mail: krutkovn@mail.ru.

Донцов Виталий Иванович. Институт системного анализа Федерального государственного учреждения Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук г. Москва, Россия. Ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук. Количество печатных работ: 180 (в т.ч. 10 монографий). Область научных интересов: моделирование живых систем, системные механизмы старения, информатика здоровья, информационные технологии, компьютерные системы диагностики старения. E-mail: dontsovvi@mail.ru

A systems analysis of biomarkers of aging for definition of biological age

V.I. Dontsov¹, V.N. Krut'ko^{1,II}

¹ Institute for Systems Analysis, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^{II} Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Biological age (BA) is a quantitative measure of aging that reflects the decline in the body's vitality with age. The viability of the whole (organism) consists of the viability of parts (organs and systems of the body), which corresponds to their functional resource. Indicators of such resource - biomarkers (BM) of aging. BM of aging are any indicators that decrease significantly with age and have little variation between individuals. To BM of aging, quantitatively characterizing the BA, can be imposed a number of quality requirements. Optimal is the set of 6-15 "orthogonal" – minimally cross-correlated BM, characterizing the state of various vital body systems (especially cardiovascular and respiratory), in particular reflecting: age physiology, features of aging the most important organs and systems, physical and mental performance, limits of adaptation and functional reserves, age-related chronic pathology, self-reported health conditions. The most important requirements for BM are: accuracy; information content; low individual variability and resistance to external influences, diseases and training; not too high complexity and cost; availability of equipment; taking into account specific tasks and capabilities of the researcher. Taking into account these requirements, perspective biomarkers of aging of which various diagnostic panels for BA assessment for the different purposes and tasks of users can be formed are selected.

Keywords: *systems analysis, aging, biomarkers of aging, biological age, personalized medicine.*

DOI: 10.14357/20790279180404

References

1. *Krut'ko V.N.* 2014. Demograficheskie problemy Rossii: setevoy proekt reshenija [Demographic problems: network the draft decision]. *Rossija i sovremennyy mir [Russia and the modern world]* 2(83):81-92.
2. *Dontsov V.I. and V.N. Krutko.* 2015. Biological age as a method for systematic assessment of ontogenetic changes in the state of an organism. *Russian Journal of Developmental Biology.* 46(5):246-253.
3. *Krut'ko V.N., V.I. Dontsov V.I., O.V. Zahar'jashheva, I.A. Kuznetsov, O.A. Mamikonova, V.V. Pyrvu, T.M. Smirnova and L.A. Sokolova.* 2014. Biologicheskij vozrast kak pokazatel' urovnja zdorov'ja, starenija i jekologicheskogo blagopoluchija cheloveka. [Biological age as an indicator of the level of health, aging and environmental well-being of man]. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina [Aerospace and environmental medicine]* 48(3):12-19.
4. *Dotscov V.I. and V.N. Krut'ko.* 2014. Biologicheskij vozrast kak sistemnyj metod ocenki starenija [Biological age as a systematic method of assessing aging]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah [System analysis and management in biomedical systems]*. 13(3):526-534.
5. *Krut'ko V.N., V.I. Dontsov, O.A. Mamikonova, V.V. Pyrvu and S.I. Rozenblit.* 2017. Diagnostika starenija i biologicheskij vozrast v medicine antistarenija [Diagnostics of aging and biological age-aging medicine]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e [International reviews of clinical practice and health]* 3(26):82-99.
6. *Peto M.V., C. De la Guardia, K. Winslow, A. Ho, K. Fortney and E. Morgen.* 2017. Mortality Predictors. org: a manually-curated database of published biomarkers of human all-cause mortality. *Aging (Albany NY)*. 9(8):1916-1925.
7. *Sprott R.L.* 2010. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 45:2-4.
8. *Cheremushnikova I.I., N.O. Davydova, N.V. Grivko and E.S. Barasheva.* 2012. Monitoring biologicheskogo vozrasta studentov kak pokazatel' adaptacii v VUZe [Monitoring the biological age of students as an indicator of adaptation in higher education]. *Vrach-aspirant [Doctor-graduate student]* 53(4):285-292.
9. *Karasik D., S. Demissie, A. Cupples and D. Kie.* 2005. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci.* 60:574-587.
10. *Mather K.A., A.F. Jorm, R.A. Parslow and H. Christensen.* 2011. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66:202-213.
11. *Gudkova L.K.* 2010. Problema celostnosti v fiziologicheskoy antropologii [The problem of the integrity of physiological anthropology]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 23: Antropologija [Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology]* 3:16-24.
12. *Galimov Je.M.* 2006. Fenomen zhizni: mezhdru ravnesiem i nelinejnost'ju [The Phenomenon of life: between equilibrium and nonlinearity]. *Proishozhdenie i principy jevoljucii [Origin and principles of evolution]* Moscow: Editorial URSS, 256 p.
13. *Dontsov V.I. and V.I. Krut'ko.* 2017. Starenie: sistemnyj podhod [Aging: a systematic approach]. *Trudy ISA RAN [Proceedings of ISA RAS]* 67(1):104-112.
14. *Krut'ko V.N., V.I. Dontsov, O.A. Mamikonova O.A., V.V. Pyrvu and S.I. Rozenblit.* 2017. Diagnostika starenija i biologicheskij vozrast v medicine antistarenija [Diagnostics of aging and biological age-aging medicine]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e [International reviews of clinical practice and health]* 2(26):82-99.
15. *Dontsov V.I. and V.I. Krut'ko.* 2017. Biologicheskij vozrast kak metod sistemnoj ocenki vozrastnyh izmenenij sostojanija organizma [Biological age as a method of systematic assessment of age-related changes in the state of the organism]. *Trudy XI Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Sistemnyj analiz v medicine» (SAM 2017) [Proceedings of the XI International scientific conference "System analysis in medicine" (SAM 2017)]*, Blagoveshhensk, 23–27.
16. *Krut'ko V.N., V.I. Dontsov and O.V. Zahar'jashheva.* 2009. Sistemnaja teorija starenija: metodologicheskie osnovy, glavnye polozhenija i prilozhenija [System theory of aging: methodological foundations, main provisions and applications]. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina [The Aerospace and environmental medicine]* 43(1):12–19.
17. *Laz'ko A.E., M.V. Laz'ko, A.P. Jaroshinskaja, O.A. Ovsjannikova, M.D. Osipenko and D.V. Karpeeva.* 2012. Ispol'zovanie strukturno-sistemnogo analiza v biologii [Use of structurally-system analysis in biology]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]* 7(4):163-165.
18. *Krut'ko V.N., T.M. Smirnova, V.I. Dontsov and S.E. Borisov.* 2011. Diagnostika starenija. Soobshhenie I. Problema nadezhnosti linejnyh regressionnyh modelej biologicheskogo vozrasta [Diagnosis

- of aging. I. the problem of reliability of linear regression models of biological age]. *Fiziologija cheloveka* [Human physiology] 27(6):88-94.
19. *Dontsov V.I., V.N. Krut'ko, O.A. Mamikonova and S.I. Rozenblit.* 2014. *Specializirovannye medicinskie informacionnye sistemy: metodicheskie podhody i komp'yuternaja programma dlja ocenki biologicheskogo vozrasta v profilakticheskoj medicine* [Medical information systems: a methodological approach and computer program for estimation of biological age in preventive medicine]. *Informacionno-izmeritel'nye i upravljajushhie sistemy* [Information-measuring and control system] 12(10):94-98.
 20. *Dontsov V.I., V.N. Krut'ko, N.S. Potemkina and O.A. Mamikonova.* 2016. *Komp'yuternye sistemy v diagnostike starenija: ocenka biologicheskogo vozrasta, raciona pitaniya, fizicheskogo zdorov'ja i psihicheskikh rezervov* [Computer system in the diagnostics of aging: evaluation of biological age, diet, physical health and mental reserves]. *Trudy ISA RAN* [Proceedings of ISA RAS] 67(2):44-53.
 21. *Dontsov V.I. and V.N. Krut'ko.* 2016. *Bioage: kolichestvennaja diagnostika starenija i riskov smertnosti. Svidetel'stvo o registracii komp'yuternoj programmy Bioage: quantitative diagnosis of aging and risk of mortality. The certificate of registration of computer software № 2016663535.*
 22. *Garinis G.A., G.T. van der Horst, J. Vijg and J.H. Hoeijmakers.* 2008. *DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem.* *Nat Cell Biol.* 10:1241-1247.
 23. *Song Z., F.G. Von, Y. Liu, J.M. Kraus, C. Torrice, P. Dillon, M. Rudolph-Watabe, Z. Ju, H.A. Kestler, H. Sanoff, R.K. Lenhard.* 2010. *Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood.* *Aging Cell.* 9:607-615.
 24. *Blasco M.A.* 2005. *Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond.* *Nat Rev Genet.* 6:611-622.
 25. *Cortopassi G.A., D. Shibata, N.W. Soong and N. Arnheim.* 1992. *A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 89:7370-7374.
 26. *Zubakov D., F. Liu, M.C. van Zelm, J. Vermeulen, B.A. Oostra, C.M. van Duijn, G.J. Driessen, J.J. van Dongen, M. Kayser and A.W. Langerak.* 2010. *Estimating human age from T-cell DNA rearrangements.* *Curr Biol.* 20:R970-R971.
 27. *Helfman P.M. and J.L. Bada.* 1976. *Aspartic acid racemisation in dentine as a measure of ageing.* *Nature.* 262:279-281.
 28. *Odetti P., S. Rossi, F. Monacell, A. Poggi, M. Cirnigliaro, M. Federici and A. Federici.* 2005. *Advanced glycation end products and bone loss during aging.* *Ann N Y Acad Sci.* 1043:710-717.
 29. *Meissner C. and S. Ritz-Timme.* 2010. *Molecular pathology and age estimation.* *Forensic Sci Int.* 203:34-43.
 30. *Weidner C.I., Q. Lin, C.M. Koch et al.* 2014. *Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites.* *Genome Biology.* 15:R24.
 31. *Fraga M.F. and M. Esteller.* 2007. *Epigenetics and aging: the targets and the marks.* *Trends Genet.* 23:413-418.

Dontsov V.I. MD. Institute for Systems Analysis of Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences, 119333, 44/2 Vavilova str., Moscow, Russia. E-mail: dontsovvi@mail.ru

Krut'ko V.N. Professor, Institute for Systems Analysis of Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences, 119333, 44/2 Vavilova str., Moscow, Russia. E-mail: krutkovn@mail.ru