Глава 4

Биологический возраст - показатель адаптационных возможностей организма

С функцией времени связаны все возрастные изменения в организме. Их хронологическая согласованность индивидуальных проявлений развития имеет общую тенденцию, которая снижается по мере удаления от начальной стадии онтогенеза. В общем виде мультивариантность онтогенеза объяснима с позиций теоретической биологии. В процессе эволюции человека возник сильный аппарат коррекции развития вплоть до репродуктивного максимума, что обеспечивает потенциальное бессмертие вида Homo sapiens. Изучая механизмы онтогенеза на современном этапе, приходим к убеждению, что гипотезы старения не могут быть связаны с трактовкой предифинитивного развития, и они не являются ни альтернативными, ни универсальными. Старение - это системная дезинтеграция организма на жизненном этапе, который не контролируется естественным отбором. В этой связи выделяются две предпосылки связанного с возрастом разрушения биосистемы (гомеоклаза). Первая - организационная конечность зрелого организма. Вторая - ограниченная надежность элементарных процессов жизнедеятельности. При изучении старения принципиально важно разделять понятия календарного времени (календарного возраста) и функционального времени (функционального возраста). Определение функционального (биологического) возраста дает возможность изучения как общих закономерностей старения.

В 30-е, 40-е годы прошлого века в научный оборот введен термин "биологический возраст"(БВ), который связан с такими именами как В.Г.Штефко, Д.Г.Рохлин, П.Н.Соколов. К сожалению, еще нет четкой окончательной формулировки определения термина БВ. На наш взгляд, наиболее удачное определение дано В.Т.Властовским, согласно которому БВ - это "достигнутый отдельным индивидуумом уровень развития морфологических структур и связанных с ними функциональных явлений жизнедеятельности организма, соответствующий среднему для всей популяции уровню, характерному для данного хронологическою возраста". Однако и это определение имеет ряд недостатков. Так, хронологический возраст отображает количество прожитых лет в единицу астрономического времени, а БВ - групповую стандартизацию однотипных возрастных качеств приобретенных организмом в процессе онтогенеза и присущи обязательно каждому отдельному лицу. Основным и наиболее существенным свойством БВ для его оценки является измеряемость. Некоторые авторы проводят многочисленные аналогии между критериями БВ и "жизненостью" данного лица, которая определяется степенью удаленности от вероятного момента смерти. Сущность старения - это снижение жизнеспособности организма в течение жизни. Это определение необходимо и достаточно для описания сущности, основного закона и определения термина старения как глобального процесса бытия вообще и жизни живых организмов в частности. Оно оказалось достаточным для построения наиболее точной до настоящего времени математической теории старения Б. Гомперца. Заменив общее понятие жизнеспособности, на количественный и точный критерий статистики - смертность, Б. Гомперц получил возможность количественно оценивать степень старения для популяций, что нашло свое применение в популяционной геронтологии. Более того, такой подход оказался плодотворным и для понимания глобальной причины старения - в основе формулы Гомперца лежит представление о саморассеянии жизнеспособности, со временем, как естественном самопроизвольном процессе, что сразу же дает возможность сравнивать старение живых систем и процессы саморазрушения неживого. Возможность применить "второй закон термодинамики" для понимания глобальной причины старения: понять, что "необходимость" старения заложена в самом факте дискретности существования живых организмов, который делает принципиально ограниченными их "внутренние" способности к самосохранению.

Была осознана принципиальная общность причин утраты со временем "жизненности" и рассеяния информации и энергии для любых систем, которые всегда только частично являются открытыми системами. Были поняты значение целостности для существования организма, иерархического устройства и соподчиненности частей и уровней организации, принципиальная значимость эволюции в течение всего периода существования организма. А также невозможность удержать неизменным любое состояние, даже если это динамический баланс, принципиальная значимость (сверх) сложности реальных живых систем и многое другое, без чего не мыслима современная геронтология и биология старения. Математика позволяет выделить собственно "биологическую" компоненту старения, которая оказалась поразительно устойчивой для человека и практически не зависимой от условий жизни его, и "средовую" компоненту (поправку Мейкема), которая в настоящее время в развитых странах практически приблизилась к нулю - тем самым естественные пределы длительности жизни человека оказались достигнуты уже в наше время. Использование формул Гомперца-Мейкема позволяет оценить степень и скорость старения для выбранных популяций и реакцию этих групп на внешние влияния. В определенных пределах оказалось возможным оценить таким образом условия питания, микроэлементного состава, климата и некоторых других влияний на процесс старения в целом. Однако, в целом, демографический подход оказался мало приемлем для исследования более конкретных механизмов старения и для оценки старения одного - конкретного человека, что потребовало уточнения понятия жизнеспособности и замены рассмотрения одного глобального критерия двумя и более, менее общими, но уже более, физиологически понятными критериями. Такими, достаточно общими, и в то же время физиологически более понятными и конкретными оказались 2 процесса, отражающие баланс жизнеспособности в целом и в каждый отдельный момент - это процессы самовоспроизведения в живых системах с одной стороны и разрушительные процессы - с другой. Таким

образом, сущность, причина старения может быть выражена только на языке абстракции высокого уровня как объективная закономерность жизни, бытия, как принцип, но вовсе не как процесс, тем более не как конкретный специальный механизм в организме. Сведение принципов к механизмам - распространенная методологическая ошибка, часто встречающаяся и в геронтологии. Исходя из выше сказанного, достаточно ясно, что при определении термина "старение" необходимым и достаточным оказывается определение принципа старения как явления:

- старение - "снижение жизнеспособности со временем", или
- старение - "повышения вероятности смерти со временем".
- старение – "повышение степени хаоса на всех структурных уровнях организма", - что и проявляется самым логичным и понятным образом общим снижением сопротивляемости организма ко всем факторам и регистрируется как повышение вероятности смерти от всех причин с возрастом.

Общая фундаментальная причина повышения хаоса в мире известна и определяется вторым законом термодинамики, указывающим на неизбежность накопления хаоса в любой частично открытой ограниченной от внешней среды системе со временем. Поэтому можно считать, что известна и общая причина старения. Этой причиной является дискретность форм существования современных организмов на Земле - принципиальная ограниченность от внешней среды как форма существования.

Основные типы старения являются конкретизацией данной общей закономерности и могут проявляться бесконечным числом конкретных механизмов старения как в одном организме, так и для организмов разных видов. Однако можно выделить некоторые общие типы старения.

Можно утверждать, что практически все разнообразие фундаментальных механизмов старения живых организмов - сложных, самообновляющихся, обменивающихся с внешней средой веществом, энергией и информацией систем, сводимо к 4-м основным типам:

- недостаточность проточности системы ("загрязнение" организма);
- недостаточность действия отбора (генерация разнообразия на уровне всех структур организма);
- недостаточность самокопирования элементов системы (гибель не обновляющихся элементов структур организма);
- изменение регуляторных систем (дисбаланс и дисгармония).

Общим глобальным направлением противодействия старению, исходя из его глобальной причины, является повышение степени открытости системы - организма. Понятие биологического возраста появилось в результате осознания геронтологами неравномерности старения. Один из общих законов геронтологии гласит: "Стареют все и всё 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 понятию биологического возраста. **БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ** - это показатель уровня износа структуры и функции определенного структурного элемента организма, группы элементов и организма в целом, выраженный в единицах времени путем соотнесения значений замеренных индивидуальных биомаркеров с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимостей изменений этих биомаркеров от календарного возраста. Данное соотнесение 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 приемлемой 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), объективный показатель, связанный чисто с физическим течением времени и выражаемый в абсолютных физических единицах времени. Функциональный возраст (ФВ) (или физиологический возраст) 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 существенно уменьшаться в результате тренировки. При оценке ФВ желательно учитывать показатели мышечной работоспособности, познавательной деятельности и эмоциональный профиль индивида. 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 (определения ОПЖ и качества жизни) необходимо определять также факторы риска (ФР) - наследственные и приобретенные факторы, сокращающие продолжительность жизни, которые можно учитывать и профилактически "обезвредить" их влияние, и факторы долголетия (ФД) - генетические и средовые факторы, увеличивающие продолжительность жизни, например - наличие в роду долгожителей, сбалансированная низкокалорийная диета, доброжелательный, устойчивый тип личности и др.

Согласно мнения, экспертов-специалистов, работающих в областях связанных с геронтологией, проблема биологического возраста является одной из ключевых проблем геронтологии. По мнению R.Adelman (1987), ключевая проблема заключается в том, чтобы, опираясь на изучение биомаркеров старения и их компонентов (батареи тестов), приблизится к расшифровке механизмов старения. В свою очередь биомаркеры старения могут указывать на биологический возраст организма в отличие от календарного. Позволяют при их наблюдении в динамике оценивать темп старения индивидуума, а так же оценить эффективность профилактических или терапевтических мероприятий по отношению к старению или возрастной патологии. Однако необходимо отметить, что выработка критериев, которые позволяли бы получить относительно четкое представление о БВ человека в процессе старения - довольно трудная и пока не решенная задача. Её сложность обусловлена неоднородность старения органов и систем, разнообразием приспособительных механизмов, поддерживающих состояние гомеостаза, необходимостью учета ряда факторов - популяционных, географических, экономических и прочих. Социальное окружение и социальное поведение человека по вполне понятным причинам связаны с его здоровьем к изменениями последнего в процессе старения. В этой связи, оправданы попытки, оценить информативность социальных показателей для определения БВ. По мнению экспертов ВОЗ, определение БВ является важным диагностическим прийомом, применение которого позволяет дать оценку степени постарения индивидуума, в частности, в зависимости от характера труда и образа жизни. Был сделан вывод, что какими бы ни были возможные недостатки отдельных методов определения БВ и оценок здоровья, эти методы имеют большую практическую ценность, позволяя внести количественные оценки в профилактическую и клиническую медицину. Таким образом, проблема БВ смыкается с важнейшими проблемами медицинской диагностики. В работе W. Ries (1988), указывается на высокую информативность определения БВ при клиническом ведении больных с возрастной патологией. Данные, полученные, А. Я. Минц и соавторы (1984), позволили прийти к выводу, что определение БВ может и должно быть использовано при разработке методов профилактики преждевременного старения, повышения трудоспособности в зрелом и пожилом возрастах. В работах Ю В Пакин, Н.Н. Сачук (1984), Башкирева А.С. (1998), Илющенко В.Г. (1998), указывается на то, что определение БВ позволяет установить взаимосвязь между образом жизни, степенью влияния особенностей трудового процесса на здоровье и темпом старения. В результате проведенного исследования Онищенко А.Н., Козлов А.В., Суфтин С.Г. (1996) установлено, что у летчиков-инструкторов с большим стажем инструкторской работы величина биологического возраста выше, по сравнению с летчиками строевых частей соответственно календарного возраста на 3,8 ЕД. Больше половины всех обследованных летчиков-инструкторов относились к 4-5 функциональному классу биологического возраста (ускоренного темпа биологического старения), летчиков строевых частей - только треть. Особенности профессиональной деятельности летно-инструкторского состава являются фактором риска преждевременного биологического старения и медицинской дисквалификации. Теоретические и практические аспекты измерения степени постарения и скорости (темпа) старения индивида изучаются многими коллективами. В работе Конрадов А.А., Обухова Л.К., Соловьева А.С. (1996) показано, что дисперсия биологического возраста как функция календарного возраста имеет экстремальный характер для всех изучаемых видов. Максимальная величина дисперсии достигается в средних возрастах. Эти возраста, как правило, и используются при изучении возрастных изменений в организмах. По этой причине любые средние значения, характеризующие возрастные изменения в организме, не могут давать надежную информацию относительно реальных механизмов процесса старения. По данным Ахаладзе М.Г. (1997) определение биологического и кардио-пульмонального возраста ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (52 чел.) в поперечных и лонгитудинальных исследованиях показало, что ионизирующее излучение приводило к ускорению темпа старения. Выраженность геропромоторного эффекта облучения определялась дозовой нагрузкой и возрастом потерпевших. В результате отрицательного влияния ионизирующего излучения на процесс старения приобретает патологические черты, усиливаются характерные для старения герохронность и гетеротопность. В публикации Белозерова Л.М., Власова Л.Н., Анохина С.А. (1998) указывается, что в настоящее время существует 2 группы методов определения биологического возраста: для детей и подростков (зубная, скелетная и половая формулы) и для людей молодого, зрелого, пожилого и старческого возраста. Целью работы было создание единого метода оценки БВ для всех периодов онтогенеза. Так у 360 детей и подростков (3-17 лет) и 112 человек молодого, пожилого и старческого возраста измерена физическая работоспособность. За период от 3 до 17 лет физическая работоспособность увеличилась на 268% у девушек и на 482% у юношей. По сравнению с молодыми женщинами физ. работоспособность составила у пожилых женщин 52,2%, у старых 35,5. У старых женщин показатель был достоверно ниже (на

36,9%), чем у пожилых. В большей степени физ. работоспособность падала у мужчин. Так, по сравнению с молодыми мужчинами она снизилась у пожилых до 37,3%, у старых - до 23,1%. У старых мужчин показатель достоверно ниже, чем у пожилых (на 37,9%). На основании полученных баз данных разработана тест-программа из следующих биомаркеров развития и старения: субмаксимальная физ. работоспособность; субмаксимальная физ. работоспособность на кг массы тела; частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое давление на высоте нагрузки. Данная тест-программа имеет высокий и достоверный коэффициент множественной корреляции с КВ. Доставерная половая разница работоспособности в период развития и в период старения продиктовали создание четырех формул определения БВ с помощью методики множественной линейной регрессии. Таким образом, сделан вывод, что метод определения БВ по физ. работоспособности является инструментом объективной оценки уровня биологического созревания и темпа старения человека; метод определения БВ по физ. работоспособности можно использовать для оценки геропротекторов, замедляющих старение на начальных, промежуточных этапах онтогенеза. Белозерова Л.М., Соломатина Н.В. (1999) изучали биологический возраст в периодах зрелости и старения у лиц умственного и физического труда. У 324 человек зрелого, пожилого и старческого возраста (20-89 лет) умственного и физического труда определяли биологический возраст по умственной работоспособности, физической работоспособности и обоим видам работоспособности. Темп старения по умственной работоспособности замедлен у лиц умственного труда по сравнению с лицами физического труда. Темп старения по физической работоспособности и обоим видам работоспособности выше у мужчин физического труда по сравнению с мужчинами умственного труда. У женщин вид труда не влияет на темп старения по физической работоспособности и обоим видам работоспособности. На кафедре генетики и цитологии Харьковского Государственного Университета разработан и применен метод внутриклеточного микроэлектрофореза, который позволил качественно оценить z-потенциал клеточного ядра, а в некоторых случаях и хроматина для клеток растений и человека. Был применен показатель ЭОЯ - процент электроотрицательных клеточных ядер. На различных модельных объектах была установлена зависимость величины и стабильность биоэлектрического потенциала клеточных ядер от генотипа, возраста и физиологического состояния объекта. Была установлена также зависимость этого показателя от влияния различных внешних воздействий, повреждающих и стимулирующих. На основе разработанной методики предложен относительно быстрый метод определения биологического возраста человека (Шахбазов, Колупаева, 1985). Была получена среднестатистическая кривая с максимумом показателя ЭОЯ в возрасте 22-25 лет, которая отражает динамику развития и старения организма. Сопоставляя показатель ЭОЯ донора с полученной кривой, можно определить БВ обследуемого. Эта зависимость может модифицироваться с учетом изменений состояния здоровья. При тяжелых заболеваниях БВ резко увеличивается. Увеличивают его и различные вредные воздействия. Это, в частности, было показано при обследовании группы ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Таким образом, показатель ЭОЯ может служить не только показателем БВ, но и показателем меры здоровья человека. Достоинством метода является полная безболезненность и бескровность взятия пробы клеток буккального эпителия, а также скорость и простота анализа.

Многие проявления наследственности, к числу которых относится и общая продолжительность жизни, определяются не только особыми генами, но также интегральными энергетическими свойствами ядерного генома. Показатели, отражающие энергетические свойства ядерного генома, является ядерный биоэлектрический потенциал. Шахбазовым В.Г., Колупаевой Т.В. (1997) получены для разных объектов возрастные кривые изменений биоэлектрических свойств клеточных ядер. Разработанный метод дает возможность эффективно определять не только БВ человека, но также случаи ускоренного старения и условия, при которых процесс старения замедляется. Одним из факторов, изменяющих темп старения, является радиационное облучение. Проведено изучение БВ у участников работ в зоне аварии на ЧАЭС. Результаты исследования свидетельствуют об ускоренном темпе старения ликвидаторов под влиянием радиационного облучения. Противоположный эффект - снижение БВ - был получен при обследовании лиц, ведущих здоровый образ жизни.

В монографии W. Dean et all (1986), приведена мировая статистика по методам определения БВ. Авторы приводят описание методик определения БВ, предложенных 21 исследовательской группой из 11 стран. По определению авторов, БВ есть объективная оценка состояния здоровья индивида. В работе M. Skalincky (1987), указывается на то, что БВ есть не только оценка состояния здоровья но н степени жизнеспособности организма, которая не может быть измерена непосредственно при клинико-физиологическом обследовании, она должна быть получена на основе отдельных маркеров старения с помощью методов многомерной статистики (множественная линейная регрессия, факторный и дискриминантный анализ). Хотя понятие жизнеспособности в современной медицине остается в достаточной степени умозрительным., попытка её оценки по величине БВ вполне оправданы как в теоретическом, так и в практическом отношениях.

При оценке процесса старения у человека обычно учитывают несколько групп показателей, предполагающих различные типы профилактических воздействий на них с целью коррекции. Старение характеризуется для человека и многих иных живых существ типичными изменениями ряда физиологических показателей организма. Наиболее выраженными и типичными являются следующие (снижение в течение жизни):

снижение уровня основного обмена - на 20%;

снижение скорости проведения нервных импульсов - на 15% от уровня, наблюдаемого в 25-30 лет;
снижение содержания внутриклеточной воды в среднем на 25%;
снижение сердечного индекса - на 30-35%;
снижение скорости клубочковой фильтрации - на 40-45%;
снижение почечного кровотока - 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 разную направленность этих изменений (обычно как результат развития компенсационных процессов), зачастую выраженное индивидуальное и видовое различие.

Достаточно однородные значения изменений отмечены для некоторых функций, например:

- повышение скорости пульсовой волны как отражение возрастного артериосклероза;
- увеличение частотного 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-ти 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 пассивноконтактным 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;
- использовать современные средства информатики.

Имеющиеся в литературе исследования методами факторного анализа возрастных изменений различных множеств физиологических показателей 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 системы, дыхательной, мышечной, нервно-психической, системы анализаторов. Стандартами для количественной характеристики старения являются средние для человека темпы старения различных

органов и систем. Формулы для них обычно приведены в приложении к программе по вычислению БВ и профиля старения.

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.

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 настоящей монографии ограничимся только их общим обзором и систематизацией по классам.

Итак, для определения БВ используются показатели различных классов:

1. Показатели патологии
поседение волос (баллы)
облысение (баллы)
растяжимость сухожилий (градусы)
кариесный зубной индекс
2. Морфологические показатели
вес
рост
рост сидя
ширина носа
длина уха
ширина плеч
глубина живота
складка 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)
вибрационная чувствительность
эластичность кожи (сек)
4. Психологические и нервно-психические показатели
статическая балансировка на левой ноге (сек)
тест распознавания картинок
категориальный картиночный тест (время и число ошибок)
символ-цифровой 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 (сек)
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)
максимальная эргометрия (ватт)
время выполнения физических упражнений
частота дыхания при физической нагрузке

5. Нагрузочные тесты
максимальная эргометрия (ватт)
время выполнения физических упражнений
ЧД при физической нагрузке
ЧСС (через 30 сек, 1, 2, 3, 4 мин после физических упражнений)
отношение ЧСС при стандартных нагрузка/покой
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 (сек)
сахарная нагрузка
скорость кислородного обмена
6. Биохимические и клинические показатели
число эритроцитов
СОЭ
гемоглобин
общий белок
азот мочевины крови
щелочная фосфатаза крови
холестерол крови
кальций крови
альбумин крови
глуПВК-трансаминаза
соотношение альбумин/глобулин крови
глутОксалацетат трансферраза
фибриноген крови
триглицериды крови
фосфолипиды крови
креатинин крови
мочевая кислота крови

Все перечисленные показатели практически в произвольных сочетаниях используются теми ли иными школами по определению БВ. Число используемых показателей также значительно варьирует от 37 для Лейпцигского Университета до 3 в некоторых тестах Финляндского Университета Jyvaskyla.

Пока что не удается 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 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 отражающий:
возрастную физиологию,
возрастную хроническую патологию,
нагрузочные тесты, отражающие пределы адаптации и функциональные резервы,
нагрузочные тесты, отражающие физическую и нервно-психическую работоспособность,
характеристики наиболее важных систем,
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 отношение изменения показателя в течение жизни к межиндивидуальному разбросу. Этот показатель дает следующую оценку степени пригодности для разных тестов (оценки приближенные, так как разные авторы дают весьма различающиеся разбросы данных):
1) Аудиометрия (слуховой порог в Гц и в Дб при 4000 Гц) - 12 раз (10%).
2) Расстояние ближней точки зрения - более чем 10 раз (10%).
3) Дегидроэпиандростерон сыворотки крови (DHEA-S) - 5 раз (10%).
4) Эстрадиол М.-3 раза (равномерно) (10%); Ж.- 10 раз (не равномерно в течение жизни) (10%).
5) Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) 3 раза (10%).
6) Максимальное потребление кислорода - международный стандартный тест определения физического состояния у здоровых лиц - 80% (10%).
. 7) Эластичность кожи - 100 раз (10%).
. 8) Статическая балансировка на левой ноге - 3.5 раза (40%).

Старение развивается в значительной мере индивидуально как в отношении старения целостного организма (индивидуальный темп старения), так и в отношении структуры старения - того, какие органы и системы стареют раньше и в какой мере.

Нормальный темп старении целостного организма можно представить в координатах БВ - КВ как прямую, делящую угол координат пополам и равно отстоящую, таким образом, в каждой точке от осей БВ и КВ. Тогда равноускоренное старение характеризуется сдвигом кривой старения вверх, а равномерно замедленное - вниз, причем кривая идет параллельно идеальной кривой. Ускоренный и замедленный темп старения, соответственно, характеризуется изменением угла наклона реальной кривой.

Здесь же представлена типичная ошибка, характерная для разных методик определения БВ - обычно имеет место хорошее соответствие методик определения БВ только в середине возрастной кривой, на концах же зачастую происходит систематическое искажение данных: типично представление более старыми молодых и более молодыми старых лиц.

Наличие систематической ошибки связано с принципиально нелинейным характером изменения физиологических показателей организма с возрастом.

Между тем, вместо полинома, который позволил бы более реально отобразить процесс, используется практически для всех школ линейная модель.

Ряд физиологических показателей (даже если не учитывать период детства, полового созревания и периода роста) изменяется с наличием одного или даже нескольких максимумов.

Типичны такие изменения для регуляторных процессов - для уровня гормонов, например, половых гормонов сыворотки крови; это видно, например, и для показателей артериального давления - в старческих возрастах показатели снижаются; сходная картина наблюдается и для других показателей БВ.

Типичный рост близкий к экспоненциальному, характерен для показателей ближней точки зрения, слухового порога и эластичности кожи.

На показателях остроты зрения хорошо иллюстрируется еще одна проблема, связанная уже с методом обработки и представления данных: при выражении данных в миллиметрах имеет место увеличение степени разброса данных с возрастом, тогда как при выражении тех же величин в диоптриях имеем дело со снижением абсолютного значения разбросов данных.

Таким образом, чисто математические преобразования могут существенно влиять на оценку полученных результатов, особенно когда мы пытаемся более детально охарактеризовать старение, определяя его профиль и тип.

Все выше сказанное характеризует большой удельный вес теории, описывающей саму суть старения, и методологии, обработки результатов измерения показателей старения, в вопросе о БВ.

Следует разносторонне подходить к оценке показателей старения, учитывая ряд показателей: БВ, ПВ, ФВ, ПсВ, ФР и ФД, профиль и тип старения и пр.

Однако явная неравномерность и асинхронность процесса старения создает такое положение, что представление об адаптационных возможностях индивидуума, основанное лишь на одном динамическом показателе, чаще всего является ошибочным. Только комплекс динамических показателей, характеризующих приспособительные возможности разных функций и систем, позволяет точно подойти к вопросу оценки адаптационной способности организма. К настоящему времени предложено значительное число тестов для определения биологического возраста, но эти тесты имеют существенные недостатки, не обладая необходимой информативностью и интегральностью. Поэтому для определения биологического возраста у человека предлагается хронобиологический подход, который открывает новые определенные возможности в этом вопросе. В основе метода определения биологического возраста лежит то, что для каждого возрастного периода характерны свои значения таких параметров биоритма, как мезор, амплитуда, акрофаза и хронодезм.

Согласно теории Г.Д. Губина циркадианная организация живой системы, ее амплитудно-фазовые отношения испытывают определенные изменения в онтогенезе. Весь процесс онтогенеза представляется с этих позиций в форме спирали с постепенно возрастающими ее оборотами (наращивание амплитуд в циркадианной организации биологических процессов и последующим, на поздних этапах онтогенеза, сокращением оборотов спирали (угасание амплитуд осцилляции), а также идущим процессом сдвига акрофаз. Графически это выражается в форме волчка, верхняя часть которого узкая и вытянутая (амплитуда в детском и подростковом возрасте), средняя наиболее широкая (амплитуда в зрелом возрасте), а основание сужено (амплитуда в старости).

Среди всех биоритмологических параметров физиологических показателей наибольший интерес при оценке биологического возраста представляет амплитуда циркадианного ритма, которая является чувствительным индикатором функционального состояния организма и закономерно изменяется в течение постнатального онтогенеза.

Автором получены данные свидетельствующие о том, что амплитуды изученных физиологических показателей максимальны в юношеском и зрелом (1 период) возрастах, затем несколько снижаются в зрелом 2 возрасте и достигают минимума в старческом возрасте.

На основе полученных результатов и дополнительного расчета средней амплитуды по каждому возрастному периоду (для этого использовались данные 1 этапа косинор-анализа), а также значений хронодезмов были составлены шкалы, которые возможно использовать для определения биологического возраста у человека.

Наиболее подходящими показателями для характеристики биологического возраста у человека являются те, у которых средние значения с доверительными интервалами в различные возрастные периоды

вообще не перекрываются. Это является идеальным вариантом, однако, фактически почти не встречается. В этом плане приближается к идеальному варианту амплитуда содержания лейкоцитов в периферической крови. Чаще отмечается частичное перекрытие средних значений с доверительными интервалами (например, данные по концентрации гемоглобина). Если же значения показателя с доверительными интервалами однородны для нескольких возрастных периодов, то такой параметр не информативен и не может быть использован для оценки биологического возраста.

Таким образом, хронобиологический подход вполне можно использовать для оценки биологического возраста у человека. Предложенный способ оценки истинного возраста отличается достаточной простотой выполнения и большой информативностью и достоверностью. При построении формул БВ в виде множественной линейной регрессионной зависимости следует иметь в виду, что однозначность такого представления гарантирована только в том случае, если использованный набор маркеров образует линейно независимую систему. Для показателей, распределенных по нормальному закону линейная независимость тождественна некоррелированности. Поэтому любой из этих показателей можно исключить из формул, подставив вместо него его выражение через два других. При этом коэффициенты в формулах изменятся. Кроме того, не исключено, что и между иными показателями, входящими в формулу БВ, могут иметь место достаточно сильные корреляционные связи. Поскольку каждый из маркеров имеет более или менее выраженную связь с возрастом, то наличие парных корреляций между ними вполне вероятно. В таком случае добиться однозначности представления БВ в принципе невозможно. Наконец, для популяций, различающихся по состоянию здоровья, характер взаимосвязей между маркерами старения может быть обусловлен наличием специфической патологии и активацией соответствующих компенсаторных механизмов. Поэтому представляется целесообразным для каждой методики определения БВ описывать не только элементарные статистические характеристики референтной популяции, но и характер взаимосвязей используемых маркеров как с КВ, так и друг с другом. Без этой информации применимость любой методики к популяциям, заведомо отличным от референтной, всегда будет проблематичной.

По данным Смирнова Т.М., Крутько В.Н. и др. (1999) полученные оценки показали, что общими для обоих полов являются взаимные корреляции внутри показателей сердечно-сосудистой системы и показателей общего физического развития (ЖЕЛ и рост), в то же время имеются ясные различия между полами в других взаимных корреляциях. Следствием этих различий, равно как и различий интенсивности связей маркеров с возрастом, является неодинаковый вид регрессионных выражений возраста через данные маркеры. Кроме того, различия коэффициентов регрессионных формул, связывающих возраст с набором маркеров старения, могут быть обусловлены не только неодинаковой интенсивностью связей с возрастом, но и неодинаковой скоростью изменения маркеров с возрастом у мужчин и женщин.

Поскольку для некоторых маркеров их связь с возрастом оказалась значительно слабее, чем индивидуальная вариабельность, то для них весовые коэффициенты в формулах БВ недостоверно отличались от 0. Поэтому при построении регрессионных формул для определения БВ используется следующий алгоритм: первоначально в формулу включали все регистрируемые маркеры (за исключением расчетного показателя АДп и нуждающегося в более тонком исследовании показателя самооценки здоровья), после чего последовательно исключались показатели, для которых вероятность равенства 0 соответствующего весового коэффициента была максимальной. Сокращение числа маркеров продолжали до тех пор, пока все весовые коэффициенты не оказывались достоверно отличными от 0 (в качестве критического был принят уровень значимости p=0.05). В результате были получены авторами (Смирнова Т.М., Крутько В.Н. и др. 1999) следующие уравнения множественной линейной регрессии.

Для мужчин:

БВ = 19,455 + 5,460 СПВэ - 0,005 ЖЕЛ - 0,052 СБ + 0.166 ЗД (а)

Для женщин:

БВ = 1,717 + 5.197 СПВэ- 0,072 СБ + 0,165 СП + 0,017 А (б)

Коэффициент множественной детерминации для предложенных формул БВ практически совпал для мужчин и женщин (68 и 66% соответственно) и был значительно выше, чем при использовании сокращенных вариантов методик, включающих по 4 маркера для каждого пола. Половые различия структуры БВ оказались достаточно сильными. Если для мужчин основной вклад в полученную регрессионную формулу внесли показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы и функции дыхания (СПВэ, ЖЕЛ и ЗД), то для женщин роль этих показателей ниже (абсолютная величины коэффициентов при СПВэ меньше, а показатели ЖЕЛ и ЗД в нее не вошли). В то же время для женщин более важными оказались показатели анализаторной функции: в интегральный показатель возраста входят показатели слуха и зрения, а СБ входит с более высоким по модулю весом, чем у мужчин.

Для показателей, имеющих менее выраженную корреляционную связь с возрастом, была исследована возможность их аппроксимации экспонентой - простейшей нелинейной монотонной функцией вида Y=ea+bX, которая, как и прямая, может быть задана двумя параметрами. В большинстве случаев качество аппроксимации при этом оказалось практически таким же, как и в случае линейной регрессии. Некоторое улучшение качества аппроксимации за счет учета нелинейности имело место у мужчин по показателям СБ и СП. Для показателя СБ в случае экспоненциальной регрессии коэффициент корреляции между реальными и регрессионными значениями составил r = -0.50, соответственно r^2 = 0.25, т.е. по

сравнению с линейной регрессией, для которой $r^2 = 0.15$, доля вариации этого показателя, объясняемая его зависимостью от возраста, увеличилась на 10%. Для показателя СП при экспоненциальной аппроксимации получены значения $r = 0.56$, $r^2 = 0.42$ (для линейной аппроксимации $r^2 = 0.32$), т.е. доля объясняемой вариации показателя также повысилась на 10%. Для женщин единственным показателем, для которого учет нелинейности привел к увеличению доли объясняемой вариации более, чем на 5%, оказалась аккомодация хрусталика (при экспоненциальной регрессии $r = 0.39$, $r^2 = 0.15$ против $r^2 = 0.09$ для линейной аппроксимации). Таким образом, для нескольких показателей (разных для мужчин и женщин) выявлен неравномерный характер их изменения с возрастом. В этом случае при построении интегрального показателя БВ имеет смысл использовать нелинейный подход. С учетом нелинейности возрастных изменений СБ у мужчин и А у женщин регрессионные формулы для БВ видоизменяются следующим образом:

Для мужчин:

БВ = 23,400 + 5.246 СПВэ - 0,004 ЖЕЛ – 3,371 ln(СБ) + 0.191 ЗД (в)

Для женщин:

БВ = -21,337 + 4.911 СПВэ - 0,063 СБ + 0,173 СП + 5,512 ln(А) (г)

если А измеряется в мм.

Если А измеряется в диоптриях, то вместо формулы (г) имеем: БВ = 16,740 + 4.911 СПВэ - 0,063 СБ + 0,173 СП - 5,512 ln(А).

При использовании нелинейной регрессии разброс данных вокруг прямой БВ=КВ становится значительно более равномерным для всех возрастов, чем в случае линейной регрессии. В области молодых возрастов имеет место единичные случаи резкого превышения БВ над КВ. Таким образом, случаи завышения БВ в молодом возрасте и занижения в пожилом связаны не с дефектами избранного метода регрессии, а с резкими отклонениями показателей состояния ряда системы у некоторых обследуемых от среднестатистических значений для соответствующих возрастов. Вид распределения отклонений БВ от КВ как для мужчин, так и для женщин хорошо аппроксимируется гауссовым с нулевым средним и практически одинаковой дисперсией. Поэтому при использовании формул (в) и (г) нет необходимости в дополнительном показателе ДБВ, в качестве характеристики степени постарения индивидуума по сравнению со сверстниками достаточно использовать разность (БВ-КВ) или отношение БВ/КВ.

Формула для определения интегрального показателя текущего состояния организма по данным Крутько В.Н., Мамай А.В., Славин М.Б (2000) имеет вид:

$$I = g\sum_{i=1}^{n} a_i \frac{P_{it} - P_{iot}}{P_{iot}} - g\sum_{j=1}^{m} a_j \frac{P_{jt} - P_{jot}}{P_{jot}},$$

где п + m - общее число принятых во внимание биомедицинских параметров; п - число биомедицинских параметров, величины которых с возрастом в среднем увеличиваются; m -число биомедицинских параметров, величины которых с возрастом в среднем уменьшаются; P_{iot} и P_{-t} - средние величины соответственно параметров i-го и j-го в возрастном компартменте t; P_{it} Pj_t - коэффициенты весомости (значимости) соответственно i-го и j-го параметров у конкретного индивида; a;, a- - коэффициенты весомости (значимости) соответствующего i-го и j-го параметров, g - нормирующий множитель.

Полученный интегральный показатель переводится в биологический возраст: T = t + ql, где T - биологический возраст, t - календарный возраст, q - множитель размерности.

Ожидаемая продолжительность последующей жизни для человека, имеющего биологический возраст T, определяется из выражения:

$$\tau_{i\alpha} = \int_{T}^{\infty} tS(t)dt \text{ , где}$$

$$S(t)=\frac{1}{R(t)}f(t), \quad f(t) = -P(t), \quad P(T) = e^{\int_0^T \lambda(t)dt}$$

где (t) – интегральность смерти.

Таким образом, проблема БВ - это проблема построения количественных моделей старения, которые опираются на основные понятия системной теории. Показатели, характеризующие величину БВ - параметры этих моделей; их физическая размерность и биологический смысл зависят от содержания конкретных моделей и могут быть различными.

Батарея тестов для определения БВ использованная в наших исследованиях.

1. Масса тела измеряется в легкой одежде, без обуви, регистрируется с помощью медицинских весов. Рост тела определяется при помощи ростомера в см (МТ).

2. Передне-задний среднегрудинный диамер грудной клетки измеряются в горизонтальной плоскости по согитальной оси на уровне среднегрудинной точки. Одна ножка циркуля устанавливается на

среднегрудинной точке, другая - на позвоночнике при строго горизонтальном положении линейки циркуля (ПЗР).

3. Тазобедренный размер - наибольшее расстояние между двумя подвздошно-гребешковыми точками, т.е. расстояние между наиболее удаленными друг от друга точками гребней подвздошных костей. Измеряется при достаточно сильном нажиме толстым циркулем (ТГР).

4. Статическая балансировка определяется при стоянии испытуемого на левой ноге, без обуви, глаза закрытые, руки опущены вдоль туловища (без предварительной тренировки). Статическая балансировка измеряется с помощью секундомера трижды с интервалом 5 минут. Учитывается наилучший результат (СБ).

5. Мышечная сила кисти (правой и левой) определялась путем сжатия ручного динамометра. Учитывалось среднее из трех определений. Измеряется в килограммах (Д).

6. Жизненная емкость легких измеряется в положении сидя, через 2 часа после приема пиши, на аппарате ССП. Диапазон измерений от 2,5 до 6,5 л. Относительная погрешность в процентах вычислялась но формуле: Vn-Vm/Vm x 100, где– Vn - показатель прибора, Vm - показатель электронного спирометра " Spirotron " фирмы " Drager " ФРГ. Ошибка измерения ± 5,5%. Измерения проводились пятикратно с интервалом 5 минут. Учитывается наибольшая величина (ЖЕЛ).

7. Продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха измеряется трижды с интервалом 5 минут с помощью секундомера. Учитывается наибольшая величина (ЗДВ).

8. Артериальное давление систолическое измеряется по общепринятой методике с помощью аппарата. Рива-Роччи на правой руке в положении сидя трижды с интервалами 5 минут. Учитываются результаты тоге измерения, при котором артериальное давление имело наименьшую величину. Пульсовое артериальное давление - разница между артериальным давлением систолическим и артериальным давлением диастолическим (АДС).

9. Запись электрокардиограммы производится в условиях полуосновного обмена. Учитывались данные II стандартного отведения. Скорость протягивания ленты 50 мм/с ± 5%. Систолический показатель определяется по формуле (СП):

$$СП=\frac{QT}{RR},$$

где QT – интервал от начала зубца Q до конца T, RR - интервал между вершинами зубцов R. Продолжительность измеряется в сек. Фактические величины СП и ЖЕЛ сопоставлялись с данными для данного возраста и пола обследуемого.

10. Вибрационная чувствительность измеряется с помощью виброметра ИВЧ-02 на симметричных и наиболее чувствительных к вибрации участках верхних и нижних конечностей - пальцевых фалангах вторых пальцев кистей и больших пальцев стоп. Частота вибрации 125 гц. Пороги паллестезии в каждой точке определялись 3 раза по восходящей схеме /при постоянном увеличении интенсивности вибраций до момента ощущения/, и 3 раза по нисходящий схеме /от ощутимого уровня вибрации до момента исчезновения ощущения/. Вычислялась средняя величина из 6 определений, которая принималась за порог вибрационной чувствительности (ВЧ).

11. Символ - цифровой тест Векслера выполняется с помощью стандартного протокольного бланка. Испытуемому ставится задача: в течение 90 сек с максимально возможной для него скоростью вписать в пустые ячейки символы, соответствующие расположенным в каждой ячейке цифрам. Подсчитывается число ячеек, правильно заполненных в течение 90 секунд. Это число является оценкой результатов опыта и входит в формулу для определения БВ (ТВ).

12. Субъективная оценка здоровья производится с помощью анкеты, включающей 29 вопросов. После заполнения анкеты подсчитывается общее число неблагоприятных ответов /оно может колебаться от 0 до 29/ и эта величина входит в формулу два определения БВ (СОЗ).

Давая общую характеристику батареи, следует отметить несколько принципиальных положений:

1. Она одинакова для людей обоего пола. Это позволяет, опираясь на одни и те же критерии, вести оценку БВ у мужчин и женщин.

2. Корреляция всех параметров, включенных в батарею, с КВ статистически достоверны, причем для мужчин 10 из 14 параметров и для женщин 11 из 14 параметров коррелирует с КВ при $P<0,01$.

3. Коэффициенты корреляции между отдельными параметрам и КВ в целом по группе мужчин больше, чем по группе женщин. Это, очевидно, не связано с выбором той или иной батареи тестов, а отражает общебиологические закономерности старения людей обоего пола.

4. В предлагаемую батарею тестов вошли параметры, достаточно строго характеризующие различные анатомо-физиологические системы организма.

а/ Артериальное давление систолическое, диастолическое и пульсовое, жизненная емкость легких и продолжительность задержки дыхания на выдохе и вдохе характеризуют анатомо-физиологическое состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Корреляция отдельных показателей этого блока с календарным возрастам /КВ/ колеблется в пределах 0,5-0,6.

б/ Три параметра /вес тела, передне-задний размер груди и тазогребневый размер/ характеризует соматотип.

в/ Шкала по тесту Векслера характеризует некоторые личностные особенности, степень усвоения зрительно-двигательных навыков, способность к интеграции зрительно-двигательных стимулов.

г/ Субъективная оценка здоровья отражает те закономерности старения, которые ведут к неизбежности развития патологии и смерти. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой корреляции между КВ, субъективной и объективной оценками здоровья индивидуума /на уровне 0,5 - 0,6/. Разумеется, не все патологические процессы или состояния, отражаемые в субъективной оценке здоровья или документированные объективно установленным диагнозом, однозначно связаны со старением. Это расуждение, однако, приложимо и к любому другому показателю, включенному в батарею тестов: коль скоро ни один из них не имеет корреляцию с КВ, равной I, ни один из них не имеет однозначной и исключительной зависимости от процессов старения. В этом плана никаких качественных различий между использованием функциональных /физиологических/ показателей и показателей, имеющих клиническую, патологическую основу, нет.

д/ Показатель /статистическая балансировка на одной ноге, так называемый "японский тест"/ имеет сложную анатомо-физиологическую основу, так как включает в себя информацию о состоянии опорно-двигательного аппарата, состоянии нейрофизиологических механизмов регуляции и стабилизации позы, психологическую установку на достижение наилучшего результата и прочее. Это - интенсивный показатель, технически очень простой для исследования и высоко коррелирующий с КВ /на уровне 0,44 - 0,54/.

Следует подчеркнуть достаточно высокую информативность "простых", т.е. легко осуществимых практических тестов. Упоминавшихся выше показатель статической балансировки, величина артериального давления, соматометрические показатели, самооценка состояния здоровья в принципе не уступают таким сложным тестам, как скорость распространения пульсовой волны, психометрия и бласттрансформация лимфоцитов и т.д. Эта закономерность, известная давно и, указывает на целесообразность дальнейших исследований по упрощению батареи тестов без существенных потерь информации при определении БВ. В.П.Войтенко (1967), Л.А.Гаврилов (1987).

Таким образом, результаты проведенных исследований, обсуждались с точки зрения одной главной закономерности, а именно: какова взаимосвязь между предполагаемым показателем БВ и величиной КВ. Наряду с этим существует еще один важный аспект проблемы, который определяется тем, что отдельные параметры, включенные в итоговую батарею тестов, коррелируют друг с другом. Эти корреляции в известной степени отражают глубинный смысл каждого отдельного параметра, его скрытую для исследователя часть, обусловленную взаимной сопряженностью первичных молекулярных механизмов старания, на основе которой возникает больший или меньший параллелизм, доступных дня наблюдения и измерения проявлений старости.

Отметим наиболее интересные положения:

1. Вибрационная чувствительность высоко коррелирует с целым рядом показателей: передне-задним размером груди, субъективной оценкой здоровья, статической балансировкой, жизненной емкостью легких, систолическим артериальным давлением, тазогребневым размером. Задержка дыхания на вдохе и выдохе коррелирует с вибрационной чувствительностью у женщин, а у мужчин значительно меньше. Отмечена также корреляция у женщин, по сравнению с мужчинами, и по таким показателям, как масса тела и систолический показатель.

2. Систолическое артериальное давление высоко коррелирует с вибрационной чувствительностью, передне-задним размером груди, жизненной емкостью легких, массой тела. Очевидно механизмы, определяющие возрастные изменения артериального давления, достаточно сложны и выходят за рамки сердечно-сосудистой системы.

3. Мышечная сила кисти высоко коррелирует у женщин с тазогребневым размером, задержкой дыхания на выдохе. У мужчин отмечается высокая корреляция между показателем мышечной силы и передне-задним размером груди.

4. Ряд показателей не имеют выраженных сведений с другими параметрами, что отнюдь не отражает их "неполноценности". Наоборот, чем ниже связь одного параметра с другим, включенным в батарею тестов, тем больше не зависимой информации он имеет, тем больше его вклад в оценку биологического возраста.

Таким образом, возникают вопросы: какой набор показателей для определения БВ можно считать достаточным? В соответствии, с какими критериями их информативность следует считать максимальной? Очевидно, максимальной информативностью обладает такой набор маркеров старения, расширение которых за счет новых показателей не приводит к улучшению статистических критериев R и 100 R^2. Понятно, что R не может превышать I, а 100 R^2 не может превышать 100. Как можно подойти к этим предельным величинам? В таблице 1 приведены результаты, выполненного на ЭВМ, по программе множественной регрессии. В начале программа множественной регрессии выбирает наилучший I параметр, затем наилучшую комбинацию из 2 параметров, затем комбинацию из 3 параметров и так далее. На последнем шаге проверяется информативность всех параметров, включенных в батарею.

Как свидетельствуют приведенные данные, прирост информативности (величина 100 R^2) неуклонно снижается по мере использования все более широких наборов показателей, по которым оценивается БВ. Так, при определении БВ у женщин переход от I наилучшего показателя (вибрационной чувствительности) к наилучшей комбинации из 2 показателей (вибрационная чувствительность + динамометрия) увеличивает величину 100 R^2 на 13,7%. Тогда как при переходе к наилучшей комбинации из 3-х показателей прирост 100 R^2 снижается до 5,3%, в последующем - до 2,7% и т.д.

Таблица 1

Оценка информативности показателей БВ мужчин
по данным множественной линейной
регрессии (пошаговое включение)

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент множественной корреляции (R)	Коэф-фициент множественной дете-рминации (100 R^2) %	Прирост коэффициента множественной детерминации (100 R^2) %
1.	ВЧ	0,717	51,4	-
2.	ВЧ, ПЗР	0,803	64,5	13,1
3.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ	0,839	70,4	5,9
4.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ	0,857	73,4	3,0
5.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д	0,862	74,3	0,9
6.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ	0,869	75,5	1,2
7.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ	0,876	76,7	1,2
8.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС	0,882	77,8	1,1
9.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР	0,886	78,5	0,7
10.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР, СБ	0,889	79,0	0,5
11.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР, СБ, РТ	0,890	79,2	0,2
12.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР, СБ, РТ, СП	0,891	79,4	0,2
13.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР, СБ, РТ, СП, ЗДВыд	0,891	79,4	0,0
14.	ВЧ, ПЗР, ЖЕЛ, ТВ, Д, СОЗ, МТ, АДС, ТГР, СБ, РТ, СП, ЗДВыд, ЗДВ	0,891	79,4	0,0

Таблица 2

Оценка информативности показателей БВ женщин по данным множественной линейной регрессии
(пошаговое включение)

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент множественной корреляции (R)	Коэффициент множественной детерминации (100 R^2) %	Прирост коэффициента множественной детерминации (100 R^2) %
1.	ВЧ	0,707	50,0	-
2.	ВЧ, Д	0,798	63,7	13,7
3.	ВЧ, Д, ЗДВыд	0,831	69,0	5,3
4.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС	0,847	71,7	2,7
5.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ	0,857	73,4	1,7
6.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ	0,865	74,8	1,4
7.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ	0,869	75,5	0,7
8.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ	0,871	75,8	0,3
9.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ, СОЗ	0,872	76,0	0,2
10.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ, СОЗ, ПЗР	0,873	76,2	0,2
12.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ, СОЗ, ПЗР, ТВ, ЗДВ	0,873	76,2	0,0
13.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ, СОЗ, ПЗР, ТВ, ЗДВ, ТГР	0,873	76,2	0,0
14.	ВЧ, Д, ЗДВыд, АДС, МТ, РТ, СБ, ЖЕЛ, СОЗ, ПЗР, ТВ, ЗДВ, ТГР, СП	0,873	76,2	0,0

Переход от комбинации из 6 показателей и комбинации из 7 практически не сказывается на информативности батареи (прирост 100 R^2 менее 1%). Эта закономерность, характерная для всех моделей БВ, строящихся на множественной линейной регрессии, названная "эффектом насыщения" (В. П. Войтенко и соавт., 1984). В основе эффекта насыщения лежит взаимная скоррелированность между отдельными показателями старения. Вследствие этого информация, связанная с одним из них, в большей или меньшей мере перекрывается информацией, которую несут другие показатели. Алгоритм множественной линейной регрессии направлен на то, чтобы извлечь из каждой новой переменной, включаемой в батарею ту информацию, которая ещё не отражена в наборе тестов. Чем больше число последних, тем меньше возможности для извлечения новой информации. В конечном счете прирост информативности сводится практически к 0.

Таким образом, выводы о закономерностях старания, связанные на основе определения БВ, следует считать коррективными только в том случае, если определение последнего проведено с помощью насыщенного набора параметров, дальнейшее "улучшение" которого практически невозможно.

В соответствии с методом линейной множественной регрессии БВ индивидуума определяется по формуле:

$= A + K_1 X_1 + K_2 X_2 + \ldots + K_n X_n$

В этой формуле А - свободный член, X_1, X_2 . . . . X_n - величины соответствующих параметров, входящих в батарею тестов, а K_1, K_2 . . . . K_n - коэффициенты, на которые надлежит умножить величины параметров с тем, чтобы суммируя произведения $K_1 X_1 + K_2 X_2 + \ldots + K_n X_n$, получить величину БВ. Не останавливаясь на математических деталях отметим, что величина коэффициента K_1, K_2, K_n зависит от следующих факторов:

а) корреляции параметров с КВ;

б) взаимной корреляции параметров между собой и доли независимой информации, которую несет каждый из них;

в) абсолютной величины каждого параметра.

Исходя из вышеизложенного и в соответствии с методом линейной множественной регрессии, формулы БВ индивидуума имеют следующие математические выражения, по данным В.Г.Илющенко (1988):

БВ мужчин /по 14 переменным/ =

- 61,70 + 0,52 х ВЧ + 3,06 х ПЗР – 0,003 х ЖЕЛ – 0,17 х ТВ + 0,15 х Д + 0,36 х СОЗ – 0,31 х МТ + 0,09 х АДС + 0,8 х ТГР – 0,04 х СБ + 0,19 х РТ + 0,005 х СП + 0,04 х ЗДВыд – 0,003 х ЗДВ.

БВ женщины /по 14 переменным/ =

+ 19,29 + 1,19 х ВЧ + 0,54 х Д – 0,043 х ЗДВыд + 0,14 х АДС + 0,16 х МТ – 0,21 х РТ – 0,03 х СБ – 0,001 х ЖЕЛ + 0,1 х СОЗ + 0,55 х ПЗР – 0,02 х ТВ – 0,05 х ЗДВ – 0,05 х ТГР – 0,02 х СП.

Как видно из формул, ряд тестов, применяемых для определения БВ, как у мужчин, так и у женщин не несет высокой информативности и не дает значительный вклад при определении БВ. Возникает вопрос: нельзя ли сократить батареи тестов за счет и тех переменных, которые имеют наименее высокую информативность? Для решения этой задачи использован алгоритм множественной линейной регрессии в режиме пошагового исключения. Смысл этой методики, выполняемой на ЭВМ, заключается в том, что из общего набора показателей БВ исключается один наименее информативный. После этого из оставшихся показателей исключается следующий, как не имеющий наименьшую информативность из оставшихся. Эта процедура повторяется до тех пор, пока в составе батареи для определения БВ не останутся только те, которые, безусловно, необходимы и исключение которых статистически значимо ухудшает точность определения БВ /табл.3/.

На основании проведенных расчетов получены короткие формулы для практического определения БВ индивидуума в амбулаторно-поликлинических условиях.

БВ мужчины /по 10 переменным/ =

- 33,66 + 0,54 х ВЧ + 2,90 х ПЗР – 0,003 х ЖЕЛ – 0,18 х ТВ + 0,18 х Д + 0,38 х СОЗ – 0,28 х МТ + 0,09 х АДС + 1,03 х ТГР – 0,04 х СБ.

БВ женщины /по 6 переменным/ =

31,27 + 1,36 х ВЧ + 0,54 х Д - 0,13 х ЗДВ + 0,27 х МТ + 0,14 х АДС – 0,30 х РТ.

Проведя обследование индивида по тестам, включенным в батареи, и воспользовавшись рабочими формулами, можно подучить определенную величину (цифру), характеризующую БВ. Как интерпретировать эту величину?

Выражение "биологический возраст равен (не равен) календарному" не имеет смысла. Состояние организма, описанное (измеренное) тем или иным образом, имеет иное качество, чем продолжительность его существования. Имеет смысл выражение "биологический возраст соответствует (не соответствует) календарному”. Оно может означать, например, что данный индивид стар так же (меньше, больше), как стар в среднем каждый его сверстник. Таким образом, прямое сопоставление полученных величии БВ и КВ индивида некорректно в силу математических особенностей метода, следует сопоставлять индивидуальные значения БВ с его должными величина, соответствующему стандарту для той популяции, к которой принадлежит обследованный. Несоблюдение этого логического правила и некоторые математические особенности множественной регрессии привели к ошибочному заключению о том, что полученные с ее помощью оценки БВ завышены для младших и занижены для старших возрастов. Для решения этой

несуществующей проблемы предложено использование поправочных коэффициентов А.Я.Минц, Т.Л.Дубина и др., (1964).

Таблица 3

Характеристика батареи тестов, обладающих достаточной информативностью для практического определения БВ женщин и мужчин в амбулаторно-поликлинических условиях (множественная линейная регрессия, пошаговое исключение)

Число переменных	Название переменой	Коэффициент множественной регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессий	Вычисленное значение t
Женщины				
1.	Вибрационная чувствительность (ВЧ)	1,36	0,14	9,66
2.	Мышечная сила кисти (Д)	0,54	0,076	7,12
3.	Задержка дыхания на вдохе (ЗДВ)	-0,13	0,04	2,89
4.	Масса тела (МТ)	0,27	0,07	3,95
5.	Артериальное давление систолическое (АДС)	0,15	0,05	3,00
6.	Рост тела (РТ)	-0,30	0,11	2,8
Мужчины				
1.	Вибрационная чувствительность (ВЧ)	0,54	0,14	3,82
2.	Передне-грудной размер (ПГР)	2,90	0,46	6,31
3.	Жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ)	-0,003	0,001	2,94
4.	Символ – цифровой тест Векслера (ТВ)	-0,18	0,06	2,81
5.	Мышечная сила кисти (Д)	0,18	0,06	2,98
6.	Субъективная оценка здоровья (СОЗ)	0,38	0,14	2,75
7.	Масса тела (МТ)	-0,28	0,08	3,49
8.	Артериальное давление систолическое (АДС)	0,09	0,03	2,5
9.	Тазогребневый размер (ТГР)	1,03	0,49	2,1
10.	Статическая балансировка на одной ноге (СБ)	-0,04	0,02	1,96

Таким образом, оценка степени индивида должна, опираться на следующие расчеты:

1. вычисление индивидуального БВ.
2. Вычисление должного БВ (ДБВ).
3. Вычисление разницы (БВ-ДБВ) или соотношения (БВ/ДБВ) между индивидуальной и должной величиной.

Степень постарения данного индивида соответствует популяционному стандарту при БВ - ДБВ = 0 иди БВ / ДБВ = 1, превышает этот стандарт при БВ-ДБВ < 0 или БВ / ДБВ < 1, расположена ниже этого стандарта при БВ – ДБВ > 0 или БВ / ДБВ> 1.

В силу математических особенностей множественной линейной регрессии, как было отмечено ниже, связь между БВ, ДБВ и КВ задаётся уравнением:

$$ДБВ = (КВ - \overline{КВ})\, R^2 + \overline{КВ}$$

где КВ и $\overline{КВ}$ - соответственно возраст индивидуума и средний возраст всех лиц в популяционной выборке;

R – коэффициент множественной корреляции между КВ и батареей тестов.

Исходя из вышеизложенного, формула для определения ДБВ приобретает следующее математическое выражение:

ДБВ мужчины /по 14 переменным/ =
46,15 + 0,796 (КВ – 46,15).
ДБВ женщины / по 14 переменным/ =
39,94 + 0,764 (КВ – 39,94).
ДБВ мужчины / по 10 переменным/ =
46,15 + 0,.792 (КВ – 46,15).
ДБВ женщины /по 6 переменным/ =
39,94 + 0,748 (КВ – 39,94).

Основная задача логико-математического моделирования (ЛММ) в геронтологии заключается в том, чтобы раскрыть закономерности, связывающие внешнее по отношению к биосистеме астрономическое время и ее внутрисистемное время В.П.Войтенко (1987); Д.И.Гродзинский и др., (1987). Любая ЛММ в геронтологии призвана отразить преломление КВ в структуре и функциях организма. Создание модельного образа "траектории здоровья по уровням жизнеспособности индивидуума в зависимости от возраста" С.П.Ермаков (1986) есть основная проблема построения ЛММ в геронтологии.

Оценка БВ - данного индивидуума – это оценка его здоровья в тех понятиях, которые опираются на представления о сущности старения. Это есть не нозологический, а общебиологический "геронтологический" диагноз.

Таким образом, успешное развитие геронтологии невозможно без ЛММ. Как указывал М.Клайн (1984) "в тех областях, где математика эффективна, она представляет собой все, чем мы владеем; если это и не сама реальность, то самое лучшее приближение к ней... но в экономике, политике, психологии, а такие в биологии математика пока приносит существенно меньшую пользу ... прекрасно понимая, что математика затрагивает далеко не все аспекты нашей жизни, мы, однако, не можем не признать одной простой истины: успехи математики как источника знания затмевают её неудачи".