

10. Bragdon G. H. Colorimetric determination of blood lipids.—J. Biol. Chem., 1951, 190, N 2, p. 513—517.
11. Carlson L. A. Determination of serum triglycerides.—J. Atheroscler. Res., 1963, 3, N 4, p. 334—336.
12. Folch J., Less M., Sloane Stanley G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues.—J. Biol. Chem., 1957, 226, N 2, p. 497—509.
13. Harman D. Free radical theory of aging: effect of the amount and degree of unsaturation of dietary fat on mortality rats.—J. Gerontol., 1971, 26, N 4, p. 451—457.
14. Ilka V. S. Rapid micromethod for direct cholesterol determination.—Ztschr. f. d. Ges. inn. Med., 1962, 17, N 2, S. 83.
15. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. II. Solubilization, purification, and properties.—J. Biol. Chem., 1964, 239, p. 2379—2385.

Ин-т геронтологии АМН СССР,
Ин-т пробл. онкологии АН УССР, Киев

Поступила 25.07.83

УДК 577.73

А. Я. Минц, Т. Л. Дубина, В. П. Лысенюк, Е. В. Жук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СТАРЕНИЯ

Современная геронтология располагает большим количеством данных, которые с разных аспектов характеризуют особенности старения организма в определенные возрастные периоды. При этом особую значимость приобретает возможность комплексной, интегральной оценки темпа старения, поскольку у людей старших возрастов, как правило, наблюдается явное несоответствие между календарным (паспортным) возрастом индивидуума и биологическим, в клиническом аспекте этого понятия, который известен еще как функциональный возраст. Необходимость установления таких критериев связана с решением многих медико-социальных вопросов в условиях постарения населения, в том числе и правильного использования остаточной трудоспособности пожилых людей [6].

В последние годы наиболее распространенным подходом при вычислении биологического возраста (БВ) является составление уравнений множественной регрессии, выражающих зависимость возраста от ряда физиологических параметров. Было показано, что БВ, вычисленный этим методом, в среднем выше у представителей тех групп, чье здоровье хуже как по объективным признакам (наличие гипертонии [7]), так и по субъективному самочувствию [8]. По-видимому, метод множественной регрессии может быть принят на вооружение для оценки среднего БВ двух или более субпопуляций, различающихся по географическому или этническому признаку, характеру питания, наличию факторов риска, специфической терапии и т. д. Однако, не менее важным для геронтологии и особенно гериатрии является возможность оценивать БВ индивидуума. В связи с тем, что методу множественной регрессии присущи некоторые особенности, вносящие определенные систематические искажения в расчеты БВ, возникает вопрос, насколько этот метод полезен для оценки индивидуального БВ.

Задачей настоящей работы было вычисление БВ с помощью множественной регрессии у относительно небольшого контингента пожилых и старых практически здоровых людей. При этом нас интересовало: 1) оценка степени старения индивидуума по его БВ в сравнении с группой сверстников (поперечный аспект) и 2) оценка темпа и характера старения одного и того же индивидуума по БВ при повторных обследованиях (лонгитудинальный аспект).

Методика. Нами использованы данные, полученные в ходе выполнения программы лонгитудинальных исследований одних и тех же лиц разного возраста, которые проводятся в НИИ геронтологии АМН СССР с 1972 г. [3, 4]. При этом предусмотрено

ежегодное чередование стационарного и амбулаторного обследования каждого наблюдаемого. Стационарное обследование включает комплекс наиболее важных клинико-физиологических инструментальных и лабораторных методов, амбулаторное состоит из более простых тестов и может быть выполнено в амбулаторно-поликлинических условиях за 3—4 ч. Программа построена таким образом, чтобы на каждом этапе наблюдения можно было определить не только возрастные изменения, но и основные показатели здоровья, так как появление тех или иных заболеваний существенно влияет на процесс старения организма (исследования выполнялись коллективом научных сотрудников под руководством Н. Б. Маньковского, А. Я. Минца, О. В. Коркушко, Е. П. Подрушняка, Л. Н. Богацкой, Г. М. Бутенко, Н. В. Деркач).

Для проверки пригодности в качестве тестов при определении ВВ из общей программы лонгитудинальных исследований НИИ геронтологии АМН СССР нами поисково были отобраны шесть количественных показателей, которые отражают общее физическое состояние (динамометрия), сенсорные (виброметрия) и нейропсихологические (мнестическая проба) процессы, состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиография, артериопьезография), липидный обмен: мышечная сила кисти по динамометру (Д — в кг), порог вибрационной чувствительности при стимуляции II пальца кисти вибрацией частотой 125 Гц (В — в дБ), кратковременная память по репродукции 10 слов после каждого из 10 предъявлений (П — сумма всех воспроизведенных слов), величина зубца Т_{v5} по ЭКГ (Т — в мм), скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (на участке бедренная — заднеберцовая артерия) по данным артериопьезографии (С — в м/сек), отношение концентраций лецитина и холестерина в сыворотке (Л/Х).

В данном сообщении приводятся результаты анализа этих показателей у 78 практически здоровых женщин в возрасте 60—101 лет. Часть пациенток в последующие годы обследовали повторно. Такие повторные обследования при поперечном изучении популяции считаются независимыми, поэтому общее количество обследований в данной работе было равно 202. С другой стороны, некоторые показатели у тех или иных пациенток в оцениваемых интервалах времени не определялись, при этом в одном случае отсутствовала величина В, в другом — П, в третьем — Т, и т. д. В итоге из 202 обследований все шесть показателей получены только в 104 случаях, три первых (В, П и Д) — в 110 случаях.

Математическая модель и выполнение расчетов. Уравнение множественной линейной регрессии, описывающее ВВ особи как линейную функцию комбинации нескольких физиологических показателей, в общем виде имеет следующее выражение: $y' = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_jx_j + \dots + b_kx_k$, где y' — рассчитанный (биологический) возраст данной особи; $x_1, x_2, \dots, x_j, \dots, x_k$ — значения физиологических параметров, измеренных у этой особи; $b_0, b_1, \dots, b_j, \dots, b_k$ — коэффициенты уравнения; k — число параметров (независимых переменных).

Если у каждой i -ой особи данной выборки известны хронологический возраст y_i и значения каждой i -ой переменной x_{ji} , то коэффициенты уравнения могут быть определены с помощью следующего алгоритма: $b_j = \beta_j \frac{\sigma_y}{\sigma_j}$ и $b_0 = \bar{y} - \sum_{j=1}^k b_j \bar{x}_j$, где β_j —

вспомогательная величина; $\bar{y}$ и σ_y — среднее арифметическое и средне-квадратическое отклонение зависимой переменной; $\bar{x}_j$ и σ_j — среднее арифметическое и средне-квадратическое отклонение i -ой независимой переменной.

Для вычисления величины β_j используются корреляции между зависимой и независимыми переменными (r_{yj}) и между независимыми переменными (r_{jj}): $\beta_j = \frac{r_{yj}}{\sum_{j=1}^k r_{yj} \cdot r_{jj}^{-1}}$.

Коэффициент множественной корреляции между зависимой и всеми независимыми переменными определяется как $R = \sqrt{\sum_{j=1}^k \beta_j \cdot r_{yj}}$.

В настоящей работе все вычисления проводили на ЭВМ с использованием стандартных подпрограмм пакета SSP CORRE, MISR, MULTR [5]. О достоверности принятой линейной модели судили по F -тесту: $F = \frac{SSDR}{(n-k-1)}$, где $SSAR$ — сумма квадратов, относящихся к регрессии; $SSDR$ — сумма квадратов отклонений от регрессии.

Результаты и обсуждение. Коэффициенты корреляции шести изученных физиологических показателей с возрастом, определенные на основании всех обследований, оказались следующими (в скобках приведено количество случаев): Д — 0,790 (173), В — 0,702 (123), П — 0,666 (168), Т — 0,011 (194), С — 0,228 (194), Л/Х — 0,017 (182). Наибольшую корреляцию с возрастом имеют показатели Д, П и В, что соответствует возрастному уменьшению мышечной силы, ухудшению

кратковременной способности. Скорую, но достояние остальных двух групп лиц отсу

Для 104 ж

телей, было по

ВВ = 87

Уравнение, релирующих с е дующий вид:

Основные ве переменные обе лены соответств растом (r_{yj}) и лями (r_{jj}), а та ста со всеми пок

Таблица 1. Осно

Наименование переменной	Среднее арифметическое
Хронологический возраст, лет	8
В (дБ)	2
П (сумма слов)	5
Д (кг)	1
Т (мм)	1
С (м/с)	
Л/Х (относительная величина)	

Таблица

Показатель	В
Регрессия 1 ($n=110$, $k=3$)	
Возраст	
Ви́брометрия	
Память	
Динамометрия	
Зубец Т	
Скорость пульсовой волны	
$R_1 = 0,830$	

кратковременной памяти и увеличению порога вибрационной чувствительности. Скорость распространения пульсовой волны имеет небольшую, но достоверную положительную корреляцию с возрастом, для остальных двух параметров корреляция с возрастом в обследованной группе лиц отсутствует.

Для 104 женщин, у которых были определены все шесть показателей, было получено следующее уравнение биологического возраста:

$$BV = 87,13 = 0,653 \cdot B - 0,087 \cdot П - 0,622 \cdot Д + 0,062 \cdot Т - 0,376 \cdot С - 0,478 \cdot Л/Х, \quad (1)$$

$$F = 35,7 (p < 0,01 \text{ при } d. f. 6 \text{ и } 97).$$

Уравнение, выражающее величину БВ через три наиболее коррелирующих с возрастом показателя (для 110 женщин), имеет следующий вид:

$$BV = 84,30 + 0,641 \cdot B - 0,086 \cdot П - 0,639 \cdot Д, \quad (2)$$

$$F = 82,1 (p < 0,01 \text{ при } d. f. 3 \text{ и } 106).$$

Основные величины, характеризующие зависимую и независимые переменные обеих регрессий, показаны в табл. 1. В табл. 2 представлены соответствующие коэффициенты корреляции показателей с возрастом (r_{uj}) и коэффициенты взаимной корреляции между показателями (r_{jj}), а также коэффициенты множественной корреляции возраста со всеми показателями.

Таблица 1. Основные статистические величины, характеризующие регрессии 1 и 2

Наименование переменной	Регрессия 1 ($n=104$, $k=6$)			Регрессия 2 ($n=110$, $k=3$)		
	Среднее арифметическое	Среднеквадратическое отклонение	Корреляция с возрастом	Среднее арифметическое	Среднеквадратическое отклонение	Корреляция с возрастом
Хронологический возраст, лет	81,3	10,4	—	80,8	10,6	—
В (дБ)	22,1	6,8	0,689	21,7	6,8	0,698
П (сумма слов)	54,2	14,3	-0,585	54,9	14,3	-0,601
Д (кг)	19,5	7,6	-0,723	19,8	7,6	-0,736
Т (мм)	13,2	6,4	-0,019	—	—	—
С (м/с)	9,9	0,78	0,127	—	—	—
Л/Х (относительная величина)	0,97	0,11	0,022	—	—	—

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между показателями

Показатель	Возраст	Виброметрия	Память	Динамометрия	Зубец Т	Скорость пульсовой волны	Лецитин/холестерин
Возраст		0,689	-0,585	-0,723	-0,019	0,127	0,022
Виброметрия	0,698		-0,477	-0,471	-0,097	0,185	0,022
Память	-0,601	-0,494		0,589	0,108	-0,078	0,052
Динамометрия	-0,736	-0,492	0,606		0,009	-0,148	-0,039
Зубец Т						-0,016	0,059
Скорость пульсовой волны							-0,129
Лецитин/холестерин							

Регрессия 1 ($n=110$, $k=3$) $R_1=0,830$ Регрессия 2 ($n=104$, $k=6$) $R_2=0,836$

Из представленных данных следует, что оба уравнения множественной регрессии статистически достоверны, т. е. соответствуют принятой линейной модели зависимости возраста от показателей. Множественная корреляция возраста с шестью и тремя показателями составляет 0,830 и 0,836, т. е. почти одинакова. Несколько более высокая величина для регрессии с тремя зависимыми переменными обусловлена случайной вариацией простых коэффициентов корреляции в выборках, что связано с разным размером выборок.

Сравнение обеих регрессий по критерию F показывает, что различия между регрессиями несут существенны ($p > 0,05$).

Путем подстановки в уравнения 1 и 2 индивидуальных значений измеренных показателей легко высчитать величину возраста, теоретически соответствующего данному реальному сочетанию шести (уравнение 1) или трех (уравнение 2) показателей, т. е. величину БВ данного индивидуума.

Таблица 3. Биологический возраст 83-летних женщин, рассчитанный по уравнениям множественной регрессии

№ наблюдения	Биологический возраст		№ наблюдения	Биологический возраст	
	по уравнению 1	по уравнению 2		по уравнению 1	по уравнению 2
Д-н А. М. 127	87,3	87,7	К-ая О. Т. 134	76,5	76,2
А-ко Е. Д. 128	80,5	80,8	С-ко Н. А. 135	71,2	70,8
К-ая П. И. 129	83,5	82,9	Я-д Л. Я. 136	83,3	83,0
Г-д Л. П. 130	81,7	81,8	О-ко М. Н. 142	81,5	80,3
Среднее	80,7 ± 1,73	80,4 ± 1,78			

В табл. 3 приведены рассчитанные значения БВ для женщин, которым в момент обследования было 83 года. Величины БВ для одного и того же человека, рассчитанные по шести или трем показателям, почти одинаковы. Наряду с отмеченным отсутствием статистических различий между регрессиями 1 и 2, этот факт указывает на достаточность для определения БВ трех из шести изучаемых показателей, именно В, П и Д. Эти показатели имеют достоверную и довольно высокую корреляцию с возрастом. Три других показателя, чье измерение дает незначительный вклад в оценку БВ, с возрастом не коррелируют. Следовательно, информативность показателя для определения БВ прежде всего связана с тем, насколько тесно этот показатель коррелирует с возрастом.

Хронологический возраст 83 года в исследованной выборке близок к центру регрессии ($\bar{y} = 81,3$ г для регрессии 1 и $\bar{y} = 80,8$ лет для регрессии 2). Так как известно, что наибольшие искажения при вычислении БВ методом множественной регрессии имеют место на периферии регрессии [2, 8], мы рассчитали по уравнению 1 БВ нескольких групп женщин с более или менее однородным хронологическим возрастом (табл. 4). Различия между средним БВ и хронологическим возрастом тем больше, чем дальше отстоит данная возрастная группа от центра регрессии.

Указанный феномен «сужения» отражает особенности регрессионного анализа. Следствием этого является невозможность прямой оценки темпа старения индивидуума путем простого сравнения его рассчитанного (биологического) возраста с хронологическим. В качестве примера рассмотрим два конкретных случая. Биологический возраст пациентки С-ой К. И. (№ 11) по шести показателям оказался 69,6 лет; хронологический возраст ее в момент обследования составлял 64 года. На первый взгляд в этом случае имеется превышение БВ над хронологическим возрастом, т. е. ускорение темпа старения. Однако, как следует из табл. 4, для женщин 64—65 лет средний БВ

Таблица
по п

Календарный возраст, лет	Колич. па- ентов
64—65	9
73—75	9
83	8
93	7

как раз составлял К. И. (№ 11) им по темпу старения

Другой пациентке было 64 года, а ее БВ составлял 77,6 лет, т. е. в 1,2 раза превышал ее хронологический возраст. В данном случае превышение БВ над хронологическим возрастом с большой вероятностью связано с естественным

Естественный темп старения: каковы его индивидуальные расхождения, учитывая факт, что средним БВ сверстниц

В качестве таковых рассматриваются вариации БВ, которые мы приняли за норму. Для женщин 64—65; 73—75; 83 лет

При таком подходе к оценке старения в табл. 4 приведены значения БВ для женщин в возрасте 87,8—92,4 г. В данном случае превышение БВ над хронологическим возрастом, е

Описанный феномен «сужения» биологического возраста, как скорость старения, в соответствии с математическим законом распределения, состоит из значений БВ. Величина БВ от $\bar{x} + 0,67$ до $\bar{x} - 0,67$ для всех вариантов популяции данного признака таковы, что отклонения от границы нормы у большинства развита

Анализируя данные табл. 4 предельные значения БВ, чья скорость старения медленнее, или, как это делалось в популяции, могут быть использованы для оценки БВ на ка

Таким образом, в данном исследовании индивидуума по с

Таблица 4. Средние и предельные значения БВ, рассчитанного по шести показателям для женщин разного возраста

Календарный возраст, лет	Колич. пациентов	Средний БВ группы (лет) $\pm$ средняя ошибка	Среднеквадратич. отклонение	Пределы ограничивающие «норму»	Число пациентов с измененным темпом старения	
					ускорение	замедление
64—65	9	69,9 $\pm$ 1,94	5,81	66,0—73,8	3	2
73—75	9	78,4 $\pm$ 1,96	5,89	74,4—82,4	1	2
83	8	80,7 $\pm$ 1,73	4,90	77,4—84,0	1	2
93	7	90,1 $\pm$ 1,32	3,50	87,8—92,4	2	2

как раз составляет 69,9 лет. Из этого следует, что пациентка С-ая К. И. (№ 11) имеет среднюю величину БВ для своего возраста, т. е. по темпу старения не отклоняется от нормы.

Другой пациентке, С-р И. Ф. (№ 7), также в момент обследования было 64 года. Ее рассчитанный по шести показателям БВ оказался 77,6 лет, т. е. на 7,7 лет выше среднего БВ для группы 64—65-летних женщин. В данном случае действительно наблюдается значительное превышение БВ и над хронологическим, и над средним рассчитанным возрастом данной возрастной группы, что позволяет с большой вероятностью сделать заключение об ускоренном старении.

Естественный вопрос, вытекающий из сказанного, состоит в следующем: каковы границы, в пределах которых следует считать несущественным расхождение между БВ и хронологическим возрастом, вернее, учитывая феномен «сужения», между индивидуальным БВ и средним БВ сверстников?

В качестве таких пределов, ограничивающих возможные статистические вариации «нормальной» величины биологического возраста, мы приняли значения $\text{БВ} \pm 0,67$. Соответствующие величины для групп 64—65; 73—75; 83 и 93 года приведены в табл. 4.

При таком подходе 93-летнюю женщину, например, следует считать стареющей в нормальном темпе, если ее БВ находится в пределах 87,8—92,4 г. Если ее БВ выше 92,4 года, можно говорить об ускорении старения, если ниже 87,8 лет — делать вывод о его замедлении в данный момент.

Описанный подход основывается, во-первых, на допущении, что биологический возраст, отражающий в целом такой видовой признак, как скорость старения, подчиняется в популяции сверстников нормальному закону распределения. Второй момент, требующий обсуждения, состоит в выборе интервала, ограничивающего «нормальные» значения БВ. Величина 0,67 была выбрана потому, что в интервале от $\bar{x} + 0,67$ до $\bar{x} - 0,67$ при нормальном распределении заключены 50 % всех вариантов популяции. Остальные 50 % вариантов, имеющие значения данного признака выше $\bar{x} + 0,67$ или ниже $\bar{x} - 0,67$, при этом считаются отклонением от среднего уровня. Такие же узкие статистические границы нормы устанавливаются в сходной ситуации при оценке физического развития детей и подростков по антропометрическим измерениям [1].

Анализируя БВ обследованных женщин с учетом приведенных в табл. 4 предельных значений, можно в каждой из групп выделить пациенток, чья скорость старения имеет средний, ускоренный или замедленный темп. При обследовании более значительных выборок, или, как это делается в отношении детей и подростков вообще всей популяции, могут быть составлены более точные таблицы предельных величин БВ на каждый год жизни.

Таким образом, вычисление индивидуального БВ при однократном исследовании может служить мерой степени старения данного индивидуума по сравнению с когортой его сверстников. Однако такое

Таблица 5. Изменения физиологических показателей и вычисленного биологического возраста при повторных обследованиях

№ наблюдения	Возраст, лет		Индивидуальные значения показателей		
	Календарный при обследовании	Биологический, рассчитанный по 6 показателям	Виброметрия, дБ	Память, сумма слов	Динамометрия, кг
К-ая О. Т. 134	83	76,5	23	58	28
С-ко Н. А. 135	87	89,2	33	52	18
	83	71,2	15	76	26
О-ко М. Н. 142	87	82,2	23	60	18
	83	81,5	24	47	24
	85	86,8	28	38	20
С-ва С. И. 174	87	91,1	31	37	16
	93	86,6	26	45	16
Б-ш С. С. 186	95	89,6	25	30	12
	93	94,4	28	28	8
	95	100,8	35	21	6

сравнение не может быть сделано путем прямого сопоставления БВ с хронологическим возрастом пациента. Индивидуальный БВ следует сравнивать с табличными значениями, причем эти таблицы должны быть построены на основании массового обследования данной популяции. Предварительные данные отражают пути определения биологического возраста с использованием тестов, наиболее коррелирующих с паспортным возрастом.

Последовательно (в разные годы) определяя показатели БВ у одних и тех же лиц (состоящих на лонгитудинальном наблюдении), можно проследить изменения БВ по мере увеличения возраста. В табл. 5 показаны некоторые характерные примеры. Вычисление БВ в лонгитудинальном исследовании дает возможность судить о характере старения путем простого сравнения БВ с хронологическим. Ясно например, что изменение за 2 года БВ с 94,4 до 100,8 лет (№ 186) отражает ускорение старения, прогрессирующее одряхление. У другого пациента (№ 174) при таком же хронологическом возрасте в моменты обследования динамика изменения БВ более благополучная.

В табл. 5 приведены также индивидуальные значения трех показателей, наиболее влияющих в наших наблюдениях на величину БВ — порога вибрационной чувствительности, памяти и мышечной силы кисти. Эти исходные данные мы привели для того, чтобы наглядно продемонстрировать преимущество оценки темпа старения по интегральному показателю БВ. Оценивая в отдельности данные каждого параметра у каждого индивидуума, трудно сравнивать индивидуумы между собой, так как у одного при сохранной памяти снижена мышечная сила, у другого хуже память, но зато ниже порог вибрационной чувствительности и т. д. Сравнивая динамику изменения показателей у одного индивидуума в лонгитудинальном аспекте, можно, конечно, оценить тенденцию изменений, но только качественно. При этом чем больше показателей исследовано, тем труднее проводить такой анализ. При вычислении же биологического возраста в виде единой величины увеличение числа показателей (при условии достаточной информативности показателей) только улучшает точность и надежность суждения о степени старения обследуемого лица.

Определение индивидуального БВ на основании поперечных и продольных (лонгитудинальных) исследований лиц старших возрастов позволяет получить достоверную информацию о темпе и характере старения, что может быть использовано при разработке и оценке влияния геропротекторов и общегериатрических воздействий с целью профилактики преждевременного старения, улучшения общего состояния здоровья и трудоспособности в пожилом и старческом возрасте.

Multiple regression (BA) based on longitudinal investigation shown possible to evaluate group of persons of different age from changes

Institute of Gerontology of Medical Sciences, Sector of Gerontology of Sciences, Byelorussian

1. Башкиров П. Н. У. 1962. — 340 с.
2. Дубина Т. Л., Жу. бораторных крыс и вентной регрессии. — Минск: Наука и те
3. Минц А. Я. Лонгитологии. — В кн.: 9-й
4. Минц А. Я. Лонгитологии, организация п
5. Сборник научных п. Пер. с англ. М.: Ст
6. Чеботарев Д. Ф., М В кн.: Руководство
7. Furukawa T., Inoue regression analysis.
8. Webster I. W., Log subjects. — Ibid., 19

Ин-т геронтологии АМ Сектор геронтологии А

УДК 612.67:612.396.32:613.26

ПИЩЕ

Еще недавно как результат ослабленности, предполагающее (хотя и не органов) ослабление и толстой кишке

Однако исследование деятельности и ассимиляторных процессов, снижение различных адаптационных реакций других систем

Новое понимание тесно связанных функциональных ха и в частности, мышечного тракта, обу

Физиол. журн., 1984, т.