

УДК 616-092 : 591.139 : 577.175.82 (043.3)

*И.В. Гаврилов^{1,2}, В.Н. Мещанинов^{1,2}, Д.Л. Щербаков^{1,2},
В.А. Лукаш^{1,2}, Е.М. Варлашов^{1,2}*

СКРИНИНГ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА КАК МАРКЕРОВ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

¹ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация;

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

*I.V. Gavrilov^{1,2}, V.N. Meshchaninov^{1,2}, D.L. Shcherbakov^{1,2},
V.A. Lukash^{1,2}, E.M. Varlashov^{1,2}*

SCREENING OF FUNCTIONAL, BIOCHEMICAL AND CELLULAR HEMATOLOGIC PARAMETERS OF THE HUMAN ORGANISM AS MARKERS OF THE PROCESS OF HUMAN AGING

¹ Institute Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Актуальность. Современная геродиагностика является функционально-метаболической основой геропрофилактики. Для характеристики темпов старения необходимы надежные показатели или биомаркеры, которые позволяют точно охарактеризовать сложный механизм старения. Поиск и оценка биомаркеров старения должны быть комплексными и включать в себя экспериментальный, клинический, «омиксный» и интегративный подходы. Одним из методов, который может предварить эти подходы на скрининговой стадии, является парный и множественный корреляционный анализ, характеризующий статистическую взаимосвязь между потенциальными биомаркерами старения и календарным возрастом. **Цель.** Выявить с помощью корреляционного анализа изменение силы и числа корреляционных зависимостей потенциальных маркеров старения в условиях физиологического, а также ускоренного старения и при его коррекции, для обнаружения новых потенциальных маркеров процесса старения и осуществить проверку их адекватности. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базе данных добровольно обследованных 5296 пациентах (3395 лиц мужского пола и 1901 лиц женского пола) в возрасте 20-90 лет, разделенных по полу, возрасту, состоянию здоровья, практически здоровые пациенты, пациенты с полиморбидной патологией, а также группа пациентов с полиморбидной патологией, получавших различные виды базовой и геропротекторной терапии. В работе изучалась возрастная динамика биохимических показателей периферической крови, включая показатели перекисного окисления липидов и анти-

Abstract. Actuality. Modern gene diagnostics is functional and metabolic basis of geroprophylaxis. To characterize the rate of ageing, reliable indicators or biomarkers are needed to accurately characterize the complex mechanism of ageing. The search and evaluation of aging biomarkers should be comprehensive, and include experimental, clinical, «omix» and integrative approaches. One of the methods that can precede these approaches at the screening stage is pair and multiple correlation analysis, which characterizes the statistical relationship between the potential biomarkers of aging and calendar age. **Objective.** To be revealed by correlation analysis of the change in the power and number of correlations of potential markers of aging in terms of physiological and accelerated aging and its correction for the detection of new potential markers of the aging process and to verify their adequacy. **Results.** With aging, there was a decrease in accommodation of the lens of the eye, hearing acuity, there was a decrease in the indicator of static balancing, lung capacity and indicators of the Wexler test. These psycho-physiological parameters were highly correlated with calendar age. With increasing age, there was a decrease in the peripheral blood platelet count, significantly reduced the content of stem hematopoietic and progenitor cells in combination with the appearance of a significant inverse (negative) correlation with calendar age, and there was a strong negative feedback between calendar age and the content of the marker CD34+. Correlation approach to identify significant markers of functional, laboratory and psychological indicators of aging in healthy patients, in terms of polymorbid pathology and its correction, has

окислительной активности (ПОЛ/АОА), клеточно-гематологические и функционально-психологические показатели при физиологическом старении, ускоренном полиморбидной патологией старении, при терапии полиморбидной патологии. Наличие взаимосвязи показателей с календарным возрастом определяли путем вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона (r) и его значимости по параметрическим критериям. **Результаты исследования и их обсуждение.** При старении происходило снижение аккомодации хрусталика глаза, остроты слуха, наблюдалось уменьшение показателя статической балансировки, жизненной емкости легких и показателей теста Векслера. Данные психофизиологические показатели были высококоррелированы с календарным возрастом. С увеличением возраста наблюдалось снижение содержания в периферической крови количества тромбоцитов, существенно снижалось содержание стволовых кроветворных и прогениторных клеток в сочетании с появлением значительной обратной (отрицательной) корреляционной связи с календарным возрастом, и проявлялась сильная обратная отрицательная связь между календарным возрастом и содержанием маркера CD34+. Корреляционный подход к выявлению существенных маркеров лабораторных и функционально-психологических показателей старения у практически здоровых пациентов, в условиях полиморбидной патологии и ее коррекции, позволил обнаружить наиболее значимые основные персонализированные маркеры старения для создания на их основе эффективной геродиagnostической технологии, которая была верифицирована коррекционными геропротективными мероприятиями, приведшими к снижению биологического возраста во всех возрастных группах у пациентов обоего пола. **Выводы.** 1. У пациентов среди функционально-психологических и клеточно-гематологических показателей, обнаружены те, у которых сила и (или) число корреляционных взаимосвязей с календарным возрастом существенно выше (показатели жизненной емкости легких, аккомодации хрусталика глаза, остроты слуха, статической балансировки, содержания тромбоцитов, стволовых гемопоэтических и прогениторных клеток в периферической крови), чем у стандартизированных («рутинных») биохимических показателей. 2. Положительные результаты снижения биовозраста у пациентов после коррекции геропротективными мероприятиями и лечения полиморбидной патологии при условии измерения биологического возраста, рассчитанного с помощью использования выявленных нами маркеров, подтверждают предложенную концепцию поиска маркеров старения с помощью корреляционного анализа. 3. Корреляционный подход к выявлению существенных лабораторных и функционально-психологических показателей, отражающих процесс

revealed the most important basic of personalized markers of aging to create on their basis effective gerodiagnostic technology that was verified corrective geroprophylaxis events that led to the decrease of the biological age in all age groups of patients of both sexes. **Materials and methods.** The work was performed on the basis of data of voluntarily examined 5296 patients (3395 males and 1901 females) aged 20-90 years, divided by sex, age, health status, practically healthy patients, patients with polymorbid pathology, as well as a group of patients with polymorbid pathology, receiving various types of basic and geroprotective therapy. The age dynamics of biochemical parameters of peripheral blood, including lipid peroxidation and antioxidant activity (POL/AOA), cellular-hematological and functional-psychological indicators in physiological aging, accelerated polymorbid pathology of aging, in the treatment of polymorbid pathology were studied. The presence of the relationship of indicators with the calendar age was determined by calculating the Pearson pair correlation coefficient (r) and its significance by parametric criteria. **Summary.** 1. In patients among the functional-psychological and cellular-hematological parameters, found those in which the strength and (or) the number of correlations with calendar age is significantly higher (indicators of lung capacity, accommodation of the lens of the eye, hearing acuity, static balancing, platelet content, stem hematopoietic and progenitor cells in peripheral blood) than the standardized («routine») biochemical parameters. 2. Positive results reduce biotrust in patients after correction geroprophylaxis events and treatment polymorbidity pathology under the condition of measurement of biological age calculated by using the identified markers, confirm the concept of the search for markers of aging using correlation analysis. 3. The correlation approach to the identification of significant laboratory and functional-psychological indicators reflecting the aging process in healthy patients, in the conditions of polymorbid pathology and its correction, based on the priority of significant differences in arithmetic mean values and absolute values of correlation coefficients, as well as their number, allowed us to find the most significant basic personalized markers of aging for male, female, young and middle, elderly and senile patients, that is confirmed by the results of the evaluation of the effectiveness of our proposed gerodiagnostic and therapeutic technologies.

Keyword: screening, biomarkers, aging, diagnostic indicators

старения у практически здоровых пациентов, в условиях полиморбидной патологии и ее коррекции, основанный на приоритете достоверных различий средних арифметических величин и абсолютных величин коэффициентов корреляций, а также их числа, позволил обнаружить наиболее значимые основные персонализированные маркеры старения для пациентов мужского, женского пола, молодого и среднего, пожилого и старческого возрастов, что подтверждено результатами оценки эффективности предложенной нами геродиагностической и лечебной технологии.

Ключевые слова: скрининг, биомаркеры, старение, диагностические показатели

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Мещанинов Виктор Николаевич
mv-02@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Victor N. Meshchaninov
mv-02@yandex.ru

Дата поступления 28.11.2018

Received 28.11.2018

Образец цитирования:

Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А., Варлашов Е.М. Скрининг функциональных, биохимических и клеточно-гематологических показателей организма как маркеров процесса старения человека. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №5, с. 691–703 DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-691-703

For citation:

Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N., Shcherbakov D.L., Lukash V.A., Varlashov E.M. Screening of functional, biochemical and cellular hematologic parameters of the human organism as markers of the process of human aging. Vestn.Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 691–703. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-691-703 (In Russ)

Актуальность проблемы

С увеличением возраста при прогрессировании старения закономерно увеличивается риск возникновения и развития многочисленных хронических заболеваний и функциональных нарушений организма, происходящих с различной скоростью, выраженностью, в разное время и направление, что в совокупности вызывает серьезные затруднения в изучении старения и темпов его развития [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Поэтому в настоящее время существует потребность в поиске надежных показателей или биомаркеров, которые позволят точно охарактеризовать сложный процесс старения [7, 8].

Биомаркеры старения — это измеряемые биологические параметры, которые надежно воспроизводимо, качественно и количественно изменяются при старении человека, и по которым в отсутствие болезни можно предсказать функциональное состояние организма лучше, чем по хронологическому возрасту [3, 9]. Биомаркеры старения имеют большой клинико-диагностический потенциал для ранней и

полноценной персонализированной диагностики старения и предсказания развития хронических возраст-ассоциированных заболеваний, а также наблюдения за эффективностью их профилактики и лечения [10]. Однако поиск эффективных и показательных биомаркеров старения сопряжен с уже существующими требованиями, регламентирующими подбор маркеров старения.

Признано, что биомаркеры должны отражать темп старения и его развитие в отсутствии возраст-ассоциированных болезней (диабет, болезни Паркинсона и Альцгеймера и т.д.), с учетом биологической особенности каждого отдельного организма, индивидуального образа жизни, а также приемом различных лекарственных препаратов [1, 5, 9, 10, 11], так как это приводит к не менее существенным изменениям в организме, чем само старение, что привносит к трудности в отличии одного от другого.

В мировом научном сообществе, изучающем старение, выдвинуто несколько сотен гипотез, пытающихся раскрыть его механизмы [1, 2, 3]. Однако единой

теории или парадигмы, описывающей посредством специфических маркеров возникновение и развитие старения до сих пор не предложено. В связи с этим среди исследователей также нет единого мнения или ориентира в поиске показателей, описывающих старение, поэтому эти показатели принято обозначать не истинными, а потенциальными биомаркерами старения. К ним относятся биохимические биомаркеры (креатинин, аланин-трансаминаза КФ 2.6.1.2, аспарагин-трансаминаза КФ 2.6.1.1, липидный спектр крови и т.д.), гематологические (формула крови), клеточно-молекулярные (длина теломера, метилирование ДНК) и психофизиологические (аккомодация хрусталика глаза, острота слуха, жизненная емкость легких, результаты теста Векслера, артериальное давление и т.д.) [10, 11, 12].

Согласно данным литературных источников, биомаркеры старения должны отвечать ряду критериев. Во-первых, однозначно меняться с возрастом и точно его характеризовать, эта оценка должна быть лучше, чем хронологический возраст [13, 14, 15]. Во-вторых, иметь существенную корреляцию с хронологическим возрастом [15]. В-третьих, не зависеть от суточных ритмов, метеоусловий, приёма пищи и других факторов, влияющих на состояние человека в момент измерения [15]. В-четвертых, отражать протекающие процессы, лежащие в основе старения, и позволять предвидеть ранние стадии возрастзависимых заболеваний [13, 14]. В-пятых, быть доступным (включая стоимость) для многократной проверки без нанесения вреда человеку (минимально инвазивный) [13, 14]. В-шестых, быть применимым к лабораторным модельным животным с целью его тестирования [13, 14]. В-седьмых, иметь значительную крутизну изменений с декрементом или инкрементом более 10% в возрастном интервале 40-50 лет [15].

Однако, в поиске потенциальных биомаркеров выяснилось, что достаточно трудно выбрать какой-либо один единственный показатель в качестве биомаркера старения, который удовлетворял бы перечисленным критериям. В настоящее время не существует единого стандарта для измерения процессов старения организма на основе биомаркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [7, 8, 16]. Каждый из потенциальных биомаркеров старения может иметь как свои преимущества, так и недостатки в оценке процессов старения. Поэтому поиск и оценка биомаркеров старения должны быть комплексными, и включать в себя экспериментальный, клинический, «омиксный» и интегративный подходы [3].

Одним из методов, который может удовлетворять этим подходам по большинству требований, является парный и множественный корреляционный анализ, характеризующий причинную статистическую взаимосвязь между календарным возрастом и потенци-

альными биомаркерами старения. Помимо этого, прогностически значимой в оценке старения может оказаться не только корреляционная зависимость, а также её динамика с увеличением возраста. В современной литературе, посвященной поиску биомаркеров старения, этот вопрос практически не раскрывается. В связи с чем возникает необходимость в поиске новых маркеров старения с помощью методов корреляционного анализа, а также оценке характера изменений этих корреляций с увеличением возраста пациента и в условиях патологии, а также при ее коррекции.

Цель

Выявить с помощью корреляционного анализа изменение силы и числа корреляционных зависимостей потенциальных маркеров старения в условиях физиологического, а также ускоренного старения и при его коррекции, для обнаружения новых потенциальных маркеров процесса старения и осуществить проверку их адекватности.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре биохимии УГМУ, в лабораториях антивозрастных технологий Института медицинских клеточных технологий (ИМКТ) и лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (г. Екатеринбург) в период с 2009 по 2016 гг. на подготовленной нами базе данных добровольно обследованных 5296 пациентов (из них 3395 лиц мужского пола и 1901 лиц женского пола), имеющих возраст от 20 до 90 лет, разделенных по полу, возрасту (молодой и средний возраст — 20-59 лет, пожилой и старческий возраст — 60-90 лет), по состоянию здоровья (практически здоровые пациенты, пациенты с полиморбидной патологией), а также была сформирована группа пациентов с полиморбидной патологией, получавшая различные виды базовой и геропротекторной терапии.

Группа практически здоровых пациентов (испытуемых) была составлена из сотрудников медучреждений и пациентов, не имеющих острой или хронической патологии, профилактических осмотров, не беременных, травм, операций, не получавших наркоз в период, предшествующий исследованию не менее 1 года, не предъявляющих жалоб на состояние здоровья на момент обследования и имеющих основные «рутинные» лабораторные и функциональные клинико-диагностические показатели (общий анализ крови и общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенологические показатели грудной клетки) в пределах референсных значений.

Группы пациентов с полиморбидной патологией были составлены из пациентов, имеющих установленную хроническую соматическую и психоневрологическую патологию из 5-7 любых нозологических

единиц, 1 – 2а степени тяжести (или стадии), в стадии стойкой ремиссии, находившиеся на стационарном лечении в терапевтических и неврологических отделениях госпиталя ветеранов войн.

Пациентам с полиморбидной патологией проводилась необходимая базовая терапия, соответствующая ранее существовавшим медико-экономическим стандартам (категория 5Б), в последние годы — порядкам и клиническим рекомендациям. В основе лечения преобладало использование препаратов и лечебных воздействий, обладающих сосудистым и метаболическим действием: гипербарическая оксигенация, гипокситерапия, сухие углекислые ванны, метаболическая антиоксидантная терапия, аргинин, интерлейкин-2 в средних терапевтических дозировках курсами не менее 2-3 недель [2]. Критерием исключения пациентов из исследования служило наличие у них всех видов острых патологий, обострений хронических патологий, степени тяжести (стадии) любой из патологий 2а и более, инфекционных заболеваний, травм, операций, обезболивания в виде дачи общего наркоза в последний год перед нашим обследованием, недостаточности органов и систем при состоянии средней тяжести или тяжелого, крайне тяжелого, критического состояния, выраженной психической патологии, выраженных нарушений двигательных функций (в частности, ходьбы) и других состояний, не позволяющих проведение им функциональных обследований.

В работе изучалась возрастная динамика биохимических показателей периферической крови, включая показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности (ПОЛ/АОА), клеточно-гематологические и функционально-психологические показатели при физиологическом старении, ускоренном полиморбидной патологией старении, при терапии полиморбидной патологии. Подбор показателей в эти лабораторно-диагностические панели был продиктован простотой и дешевизной их внедрения в широкую сеть ЛПУ. Для количественной оценки состояния форменных элементов периферической крови был использован гематологический анализатор «PCE-90Vet»НТИ (США), калиброванный для человека, а также методом микроскопии. Для оценки метаболизма периферической крови пациентов проводилось исследование содержания стандартизированных биохимических маркеров на анализаторе «Chem Well 2910 Combi» Awareness Technology (США) с использованием стандартных наборов реагентов «Sentinel Diagnostics» (Италия) или при помощи спектрофотометра «Unico-2802» United Products & Instruments (США) [17]. Индуцированная 3% пероксидом водорода хемилюминесценция плазмы крови исследовалась на люминометре «Lucy3» Anthos Labtec Instruments (Австрия) для оценки уровня перекисного окисления липидов [2, 10]. У пациентов опре-

деляли функционально-психологические, клеточно-гематологические и биохимические показатели для оценки биологического возраста на аппаратно-программном комплексе Валента (Россия) [18, 19, 20, 21, 22].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием параметрических критериев статистики после оценки нормальности распределения. Удаление выпадающих значений из совокупностей проводили с достоверностью $p < 0,05$ [23]. Для каждой совокупности вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку средней величины. Для оценки достоверности отличий между сравниваемыми группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей и непараметрический критерий Вилкоксона для связанных совокупностей [24]. Наличие взаимосвязи показателей определяли путем вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона (r) и его значимости по параметрическим критериям. Критерием достаточной достоверности различий сравниваемых средних величин считали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Аккомодация хрусталика глаза и острота слуха при старении достоверно снижаются, при этом, у первого показателя ослабляется величина отрицательной корреляционной связи с увеличением возраста, а у второго – увеличивается, что объясняется технологией их регистрации (снижение абсолютной величины значения аккомодации хрусталика при такой средней арифметической величине означает ухудшение показателя, так же, как и увеличение абсолютной величины среднего арифметического значения остроты слуха. соответственно) (таблица 1).

Показатель статической балансировки, отражающий полноценность работы опорно-двигательного и вестибулярного аппарата, координации движений, снижается при старении почти в 3 раза (на 71,5%, ($p < 0,001$)). Данный показатель умеренно выраженно достоверно корреляционно связан обратной отрицательной корреляционной зависимостью с паспортным возрастом, степень зависимости в разных возрастных группах оказалось одинаковой (таблица 1).

Жизненная емкость легких при увеличении паспортного возраста снижается на 28,7% ($p < 0,001$), что отражает возникновение и развитие при старении гипоксии легочного происхождения, это сопровождается слабой отрицательной возрастзависимой корреляционной зависимостью, судя по низким абсолютным значениям коэффициентов корреляций (таблица 1).

При старении практически здоровых пациентов (физиологическом) происходило снижение на 18% ($p < 0,001$) показателя теста Векслера (таблица 1), характеризующего ухудшение визуальной перцепции и

праксиса, зрительно-моторной координации, скорости образования этого навыка, что указывало на тенденцию к возникновению элементов психомоторной недостаточности, снижение зрительной памяти, обучаемости, двигательной активности. При этом обнару-

жена умеренная корреляционная связь с возрастом в группе практически здоровых пациентов пожилого и старческого возраста, что указывает на большую значимость связи этих функциональных характеристик с процессом старения в этом возрасте.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции (r) между функционально-психологическими показателями и календарным возрастом пациентов и средних арифметических значений (M±m) показателей у практически здоровых пациентов разного возраста

Table 1

Correlation coefficients (r) between functional-psychological indicators and calendar age of patients and arithmetic mean values (M±m) of indicators in practically healthy patients of different ages

функционально-психологические показатели / functional and psychological indicators	возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	отличие, достоверность / difference, authenticity
Аккомодация, диоптрии / accommodation, dioptries	-0,687±0,023 r±m, (n=546)	-0,27±0,054 r±m, (n=296)	-60,7%, p<0,05
	6,00±0,12 M±m, (n=538)	4,02±0,11 M±m, (n=294)	-33,0%, p<0,001
Острота слуха, дБ / auditory acuity, dB	0,399±0,036 r±m, (n=546)	0,526±0,042 r±m, (n=300)	31,8%, p<0,05
	14,97±0,34 M±m, (n=509)	28,39±0,91 M±m, (n=293)	89,7%, p<0,001
Статическая балансировка, сек / standing balance, sec	-0,42±0,028 r±m, (n=842)	-0,409±0,042 r±m, (n=399)	-2,6%
	23,02±0,62 M±m, (n=811)	6,55±0,24 M±m, (n=370)	-71,5%, p<0,001
Жизненная емкость легких, литры / vital capacity litres	-0,2±0,045 r±m, (n=457)	-0,307±0,058 r±m, (n=245)	53,5%, p<0,05
	3654±50 M±m, (n=455)	2604±56 M±m, (n=244)	-28,7%, p<0,001
Тест Векслера (субтест 7), баллы / WAIS (DSST), scores	-0,002±0,038 r±m, (n=691)	-0,511±0,039 r±m, (n=363)	25450%, p<0,05
	52,89±0,49 M±m, (n=685)	43,38±0,65 M±m, (n=349)	-18,0%, p<0,001
Субъективная оценка здоровья, баллы / subjective health assessment, scores	0,363±0,03 r±m, (n=856)	0,273±0,046 r±m, (n=296)	-24,8%, p<0,05
	9,1±0,2 M±m, (n=851)	11,7±0,3 M±m, (n=407)	+29,1%, p<0,001
Масса тела, кг / body mass, kg	0,333±0,031 r±m, (n=823)	-0,271±0,046 r±m, (n=399)	181%, p<0,05
	73,2±0,5 M±m, (n=808)	73,1±0,7 M±m, (n=395)	-0,2%
Задержка дыхания на вдохе, сек / breath-holding test, sec	-0,29±0,034 r±m, (n=729)	-0,219±0,049 r±m, (n=380)	-25%
	50,80±0,69 M±m, (n=725)	38,58±0,80 M±m, (n=372)	-24,1%, p<0,001
Артериальное давление диастолическое, мм.рт.ст. / diastolic blood pressure, mmHg	0,248±0,032 r±m, (n=859)	-0,319±0,044 r±m, (n=245)	+229%, p<0,05
	77,82±0,32 M±m, (n=841)	81,13±0,51 M±m, (n=398)	+4,3%, p<0,001
Артериальное давление систолическое, мм.рт.ст. / systolic blood pressure, mmHg	0,228±0,032 r±m, (n=858)	-0,017±0,05 r±m, (n=408)	-108%, p<0,05
	120,24±0,45 M±m, (n=831)	130,79±0,75 M±m, (n=398)	+8,8%, p<0,001
Артериальное давление пульсовое, мм.рт.ст. / pulse pressure, mmHg	0,097±0,034 r±m, (n=857)	0,242±0,047 r±m, (n=407)	+150%, p<0,05
	42,60±0,31 M±m, (n=832)	50,36±0,61 M±m, (n=402)	-18,2%, p<0,001
Задержка дыхания на выдохе, сек / exhaling holding test, sec	-0,191±0,036 r±m, (n=707)	-0,131±0,051 r±m, (n=300)	-31%
	28,03±0,34 M±m, (n=687)	25,76±0,45 M±m, (n=356)	-8,1%, p<0,001
Интервал QT, сек / QT interval, sec	0,237±0,046 r±m, (n=427)	-0,003±0,066 r±m, (n=399)	-101%, p<0,05
	0,358±0,002 M±m, (n=415)	0,369±0,002 M±m, (n=232)	+3,2%, p<0,001
Интервал R-R, сек / RR interval, sec	0,072±0,048 r±m, (n=427)	-0,119±0,065 r±m, (n=245)	+265%, p<0,05
	0,863±0,006 M±m, (n=419)	0,884±0,008 M±m, (n=233)	+2,3%, p<0,05

Рассчитанные на этой основе гематологические показатели в группе пациентов молодого и среднего возраста имели в основном величины его показателей выше паспортного возраста, что прогностически неблагоприятно, а в группе пациентов пожилого и старческого возраста — наоборот — ниже, что является благоприятным показателем, и, по-видимому отражает возрастную селекцию популяции (таблица 2).

Таблица 2

Отличия коэффициентов корреляции (r) между клеточно-гематологическими показателями и календарным возрастом и средние арифметические значения ($M \pm m$) этих показателей у практически здоровых пациентов разного возраста

Table 2

Differences in correlation coefficients (r) between cellular hematological parameters and calendar age and arithmetic mean values ($M \pm m$) of these indicators in practically healthy patients of different ages

клеточно-гематологические показатели / cell-hematological parameters	возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	отличие, достоверность / difference, authenticity
Эритроциты, кл*10 ¹² /л / erythrocyte, cells*10 ¹² /l	-0,041±0,08 r±m, (n=158)	-0,496±0,067 r±m, (n=128)	1109,8%, p<0,05
	4,86±0,04 M±m, (n=158)	4,72±0,04 M±m, (n=123)	-3%, p<0,05
Гемоглобин, г/л / hemoglobin, g/l	0,216±0,075 r±m, (n=164)	-0,405±0,074 r±m, (n=130)	287,5%, p<0,05
	130,3±1,2 M±m, (n=164)	129,7±1,6 M±m, (n=126)	-0,5%
Лейкоциты, кл*10 ⁹ /л / leukocytes, cells*10 ⁹ /l	-0,068±0,08 r±m, (n=155)	0,266±0,084 r±m, (n=122)	291,2%, p<0,05
	6,66±0,13 M±m, (n=160)	6,35±0,12 M±m, (n=127)	-4,7%, p<0,05
Тромбоциты, Г/л / thrombocytes, cells*10 ⁹ /l	0,159±0,079 r±m, (n=154)	0,435±0,074 r±m, (n=121)	173,6%, p<0,05
	279,1±4,6 M±m, (n=152)	225,2±6,2 M±m, (n=123)	-19,3%, p<0,001
Маркер CD34+, %о / ppm	-0,31 p<0,01	-0,74 p<0,01	124% p<0,001
	2,7±0,46 M±m, (n=152)	1,8±0,12 M±m, (n=152)	33% p<0,05

Величины основных гематологических показателей с возрастом существенной возрастной динамики не показали, за некоторыми исключениями: снижение содержания в периферической крови количества тромбоцитов — на 19,3% (p<0,001), что при этом сопровождалось некоторым усилением его корреляционной связи с календарным возрастом в группе пациентов пожилого и старческого возраста, что ограничено, но тоже может быть привлечено для характеристики процесса старения организма в целом. У пациентов пожилого и старческого возраста в периферической крови достоверно существенно снижалось содержание стволовых кроветворных и прогениторных клеток (на 33%, p<0,05) в сочетании с появлением значительной обратной (отрицательной) корреляционной связи с календарным возрастом (на 124%, p<0,001), что сделало весьма перспективным привлечение данного показателя для маркирования процесса старения (таблица 2). При этом в группе пациентов пожилого и старческого возраста проявлялась сильная обратная отрицательная связь между календарным возрастом и содержанием маркера CD34+, что делает этот маркер весьма перспективным возрастзависимым показателем (таблица 3) [25].

Из 13 изученных биохимических показателей (таблица 4) не было обнаружено ни одного, который бы характеризовался одновременно и существенной достоверной возрастзависимой динамикой средней арифметической величины тестируемого показателя и возрастзависимой динамикой величины коэффициента его корреляции с календарным возрастом при условиях нахождения ее в поле очень сильных, сильных, средних, или в крайнем случае — слабой силы и на-

личия достоверности различий. По-видимому, метаболический гомеостаз является самым резистентным из остальных изученных нами и других панелей показателей (клеточно-гематологических, функционально-психологических) к геронтогенезу.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции (r) между концентрацией в периферической крови стволовых гемопоэтических и прогениторных клеток по маркеру CD34+ и календарным, биологическим возрастными у пациентов с полиморбидной патологией разного возраста

Table 3

Correlation coefficients (r) between the peripheral blood stem hematopoietic and progenitor cells by CD34+ marker concentration and calendar, biological ages in patients with polymorbid pathology of different ages

	Календарный возраст / Chronological age		Биологический возраст / Biological age	
	Возраст 20-59 лет / age 20-59 years	Возраст 60-90 лет / age 60-90 years	Возраст 20-59 лет / age 20-59 years	Возраст 60-90 лет / age 60-90 years
CD34+, %о / ppm	r= -0,31 p<0,01	r= -0,74, p<0,01	r= -0,22 p<0,01	r= -0,77 p<0,01

Отклонения в функционально-психологических и клеточно-гематологических показателях были более разнообразны, но при этом не приводили к дебютам патологии и исключению пациента из группы «практически здоровые». Группа лиц (пациентов) с пограничной полиморбидной патологией нами в данном исследовании не выделялась.

Таблица 4

Отличия коэффициентов корреляции (r) между биохимическими показателями и календарным возрастом и средних арифметических значений (M±m) показателей у практически здоровых пациентов разного возраста

Table 4

Differences in correlation coefficients (r) between biochemical parameters and calendar age and arithmetic mean values (m±m) of indicators in practically healthy patients of different ages

Биохимические показатели / biochemical parameters	возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	отличие, достоверность / difference, authenticity
Общий белок, г/л / total protein, g/l	-0,332±0,065 r±m, (n=189)	-0,459±0,073 r±m, (n=117)	38,3%
	72,23±0,41 M±m, (n=192)	69,84±0,48 M±m, (n=114)	-3,3%, p<0,001
Альбумин, г/л / albumin, g/l	-0,255±0,068 r±m, (n=189)	-0,183±0,09 r±m, (n=117)	-28,2%
	49,63±0,24 M±m, (n=191)	47,29±0,31 M±m, (n=118)	-4,7%, p<0,001
Глобулины, г/л / globulin, g/l	-0,223±0,069 r±m, (n=190)	-0,436±0,076 r±m, (n=116)	95,5%, p<0,05
	22,57±0,31 M±m, (n=195)	22,34±0,43 M±m, (n=117)	-1%
Креатинин, ммоль/л / creatinine, μmol/L	0,225±0,042 r±m, (n=500)	-0,103±0,054 r±m, (n=342)	-145,8%, p<0,05
	73,38±0,96 M±m, (n=502)	73,95±0,97 M±m, (n=343)	+0,8%
АЛТ, Ед/л / ALT, IU/L	0,285±0,05 r±m, (n=335)	-0,23±0,061 r±m, (n=245)	-180,7%, p<0,05
	14,2±0,33 M±m, (n=324)	14,79±0,38 M±m, (n=246)	+4,1%
АСТ, Ед/л / AST, IU/L	0,148±0,054 r±m, (n=335)	-0,396±0,054 r±m, (n=246)	367,6%, p<0,05
	21,02±0,29	21,51±0,40 M±m, (n=242)	+2,3%
Мочевина, ммоль/л / urea, mmol/l	0,227±0,085 r±m, (n=126)	0,504±0,082 r±m, (n=83)	+122%, p<0,05
	6,30 ±0,24 M±m, (n=126)	5,88±0,40 M±m, (n=83)	-6,7%
Мочевая к-та, мкмоль/л / uric acid, μmol/l	0,426±0,04 r±m, (n=412)	0,12±0,059 r±m, (n=282)	-71,8%, p<0,05
	239,3±4,3 M±m, (n=417)	245,8±5,0 M±m, (n=290)	+2,7%
Глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/l	0,377±0,039 r±m, (n=481)	0,024±0,054 r±m, (n=340)	-93,6%, p<0,05
	4,79±0,04 M±m, (n=490)	5,40 ±0,05 M±m, (n=341)	+12,8%, p<0,001
Холестерин общий, ммоль/л / total cholesterol, mmol/l	0,306±0,038 r±m, (n=580)	-0,122±0,05 r±m, (n=397)	-139,9%, p<0,05
	4,72±0,05 M±m, (n=583)	4,91±0,05 M±m, (n=398)	+4,2%, p<0,01
Триглицериды, ммоль/л / triglyceride, mmol/l	0,285±0,039 r±m, (n=553)	0,052±0,052 r±m, (n=371)	-81,8%, p<0,05
	1,26 ±0,03 M±m, (n=566)	1,28±0,03 M±m, (n=377)	+1,9%
ХЛ индуцированная 1% пероксидом водорода (плазма), УЕ / ChL induced by 1% hydrogen peroxide (plasma), CU	0,401±0,088 r±m, (n=91)	0,173±0,128 r±m, (n=58)	-56,9%, p<0,05
	0,102 ±0,006 M±m, (n=92)	0,155 ±0,011 M±m, (n=58)	+51,5%, p<0,001
Диеновые конъюгаты (плазма), г/л / diene conjugates (plasma), g/l	0,024±0,067 r±m, (n=226)	0,217±0,1 r±m, (n=92)	804,2%, p<0,05
	1,40±0,04 M±m, (n=223)	1,59±0,07 M±m, (n=88)	+27,4%, p<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартаминотрансфераза, ХЛ-хемилюминисценция.

Comment: ALT — alaninaminotransferase, AST — aspartaminotransferaza, ChL-chemiluminescence.

Попытка «раздельнополого» подхода, нацеливавшего нас на индивидуализацию геродиагностики и последующей геропротективной терапии в пределах решения проблемы выявления маркеров физиологического старения у практически здоровых мужчин и женщин показала в целом для всех привлеченных нами 3 лабораторно-диагностических панелей суммарное число обнаруженных существенных корреляционных связей между потенциальными маркерами старения и календарным возрастом при физиологическом геронтогенезе 12 (4 — у мужчин и 8 — у женщин), максимальное среди исследованных нами групп пациентов (таблица 5), что могло свидетельствовать о (самой) высокой значимости 77 механизмов адаптационных взаимосвязей (витаукт) с увеличением воз-

раста [1, 25] в системе старение-антистарение и значимо проявилось и зафиксировано лабораторно-функционально-диагностическими панелями показателей на донологическом этапе запуска процесса ускоренного старения полиморбидной патологией.

Аналогичная попытка «раздельнополого» подхода к проблеме выявления маркеров ускоренного в условиях полиморбидной патологии старения у мужчин и женщин показала в целом для всех 3 диагностических панелей суммарно у исследованных показателей снижение частоты появления существенных корреляционных связей при геронтогенезе до 8 (5 — у мужчин и 3 у женщин) (таблица 6), что может свидетельствовать, по-видимому, о маскировке или взаимодействии патогенезов заболеваний с геронтогенезом, для

которого известны помимо взаимного усиления процессов повреждения, на определенной стадии - запуск адаптивных механизмов, мобилизация их резервов [2, 5, 25], что нашло отражение на лабораторно-функционально-диагностическом уровне. Привлеченные нами панели лабораторно-функциональных показателей являлись в своей основе стандартизованными и были созданы в свое время в практической клинической медицине не для цели диагностики процесса старения, а ориентированы в основном на дифференциальную диагностику заболеваний, хотя при этом и не содержали ни одного патогномичного показателя.

Таблица 5

Отличия количества (n) и сумм коэффициентов корреляции у практически здоровых мужчин и женщин разного возраста

Table 5

Differences in the number (n) and the sum of correlation coefficients in healthy men and women of different ages

Пол / gender	Параметры / parameter	Коэффициент корреляции >0,5 / correlation coefficient >0,5		
		возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	Отличие / difference
Мужчины / man	n	2	4	+100%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	1,205	2,404	+99,5%
Женщины / woman	n	1	8	+800%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	0,526	4,356	+728%
Итого / Result	n	3	12	+300%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	1,731	6,760	+290%

Терапия полиморбидной патологии в виде базовой терапии имеющихся нозологических единиц, метаболических геропротекторных воздействий, включающих коррекцию образа жизни, привела к восстановлению числа существенных корреляционных зависимостей до 12, в основном за счет женщин, что в какой-то степени свидетельствует об адекватности использованного нами метода выявления корреляционных взаимосвязей в виде их наличия, количества, что с учетом степени выраженности может быть использовано для скрининга маркеров процесса старения (таблица 7).

Таблица 6

Отличия количества (n) и сумм коэффициентов корреляции мужчин и женщин с полиморбидной патологией

Table 6

Differences in the number (n) and the sum of correlation coefficients in healthy men and women and with polymorbid pathology

Пол / gender	Параметры / parameter	Коэффициент корреляции >0,5 / correlation coefficient >0,5		
		возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	Отличие / difference
Мужчины / man	n	5	5	0%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	2,954	2,976	+0,7%
Женщины / woman	n	4	3	-25%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	2,229	1,846	-17,2%
Итого / Result	n	9	8	-11%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	5,183	4,822	-7%

Лечебные специфические по отношению к составляющим полиморбидную патологию нозологическим единицам в сочетании с общими организмом-ориентированными геропротекторными воздействиями сопровождалось существенным снижением биологического возраста пациентов, рассчитанного с использованием выявленных нами маркеров старения, (ровно) до величин группы практически здоровых пациентов, особенно у женщин (таблица 8), что подтверждает избранную нами технологию выявления маркеров старения во фронтальном исследовании путем сравнения результатов по факту запуска геронтогенеза (сравнение общего числа корреляционных связей показателей с календарным возрастом у групп: «практически здоровые пациенты» — «пациенты с полиморбидной патологией») и его исключения (сравнение общего числа корреляционных связей показателей с календарным возрастом у групп: «пациенты с полиморбидной патологией» — «пациенты с полиморбидной патологией после терапии»). По поводу полученных заметных половых различий следует отметить в качестве возможных их причин, неконтролируемых в нашем исследовании в условиях стационара и особенно поликлиники, более низкую при-

верженность к любому лечению, в том числе и геропротекторами, у мужчин [27] и, возможно, как результат в какой-то степени, более высокую среднюю ожидаемую продолжительность жизни женщин в последние 10 лет [28].

Также следует отметить, что назначение геропрофилактических мероприятий практически здоровым пациентам целесообразно только в случае их биологического возраста 60 и более лет, так как только в этом случае происходило его снижение. Практически здоровые пациенты меньшего биологического возраста после геропрофилактической метаболической и газовой терапии давали его достоверное увеличение, что представляется нецелесообразным и совпадает с мнением некоторых ведущих геронтологов [1].

Таблица 7

Отличия количества (n) и сумм коэффициентов корреляции в группах мужчин и женщин при терапии полиморбидной патологии

Table 7

Differences between the number (n) and the sum of correlation coefficients in the groups of men and women in the treatment of polymorbid pathology

Пол / gender	Параметры / parameter	Коэффициент корреляции >0,5 / correlation coefficient >0,5		
		возраст 20-59 лет / age 20-59 years	возраст 60-90 лет / age 60-90 years	Отличие / difference
Мужчины / man	n	5	5	0%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	3,064	3,115	+1,7%
Женщины / woman	n	2	7	+250%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	1,411	4,301	+205%
Итог / Result	n	7	12	+70%
	Сумма коэффициентов корреляций / sum of correlation coefficients	4,475	7,416	+65%

Выводы

1. У пациентов среди функционально-психологических и клеточно-гематологических показателей обнаружены те, у которых сила и (или) число корреляционных взаимосвязей с календарным возрастом существенно выше (показатели жизненной емкости легких, аккомодации хрусталика глаза, остроты слуха, статической балансировки, содержания тромбоцитов, стволовых гемопоэтических и прогениторных клеток в периферической крови), чем у стандартизированных («рутинных») биохимических показателей.

2. Положительные результаты снижения биовозраста у пациентов после коррекции геропрофилактическими мероприятиями и лечения полиморбидной патологии при условии измерения биологического возраста, рассчитанного с помощью использования выявленных нами маркеров, подтверждают предложенную концепцию поиска маркеров старения с помощью корреляционного анализа.

3. Корреляционный подход к выявлению существенных лабораторных и функционально-психологических показателей, отражающих процесс старения у практически здоровых пациентов, в условиях полиморбидной патологии и ее коррекции, основанный на приоритете достоверных различий средних арифметических величин и абсолютных величин коэффициентов корреляций, а также их числа, позволил обнаружить наиболее значимые основные персонализированные маркеры старения для пациентов мужского, женского пола, молодого и среднего, пожилого и старческого возрастов, что подтверждено результатами оценки эффективности предложенной нами геродиагностической и лечебной технологии.

Таблица 8

Биологический и календарный возраст у пациентов разных возрастных групп с полиморбидной патологией до и после геропротекторной (геропротекторной) терапии (усл. лет)

Table 8

Biological and calendar age in patients of different age groups with polymorbid pathology before and after heroprotective (geroprophylactic) therapy (cond. years)

Возраст, лет / age, years	Пол / gender	Средние значения биологического возраста в группе (M±m) (усл. лет) / Mean values of biological age in the group (M±m) (cond. years)		
		Практически здоровые пациенты / practically healthy patients	Пациенты с полиморбидной патологией / patients with polymorbid pathology	
			до лечения / before treatment	после лечения / after treatment
20-39	Ж	32,9±0,6 * (n=192)	48,6±3,2 ** (n=8)	45,6±2,8 (n=8)
	М	27,4±0,7 * (n=97)	37,7±0,7 ** (n=152)	36±0,7 *** (n=152)
40-59	Ж	46,6±0,5 * (n=456)	55,1±2,2 ** (n=17)	53,1±2,7 (n=17)
	М	43,8±0,6 * (n=213)	49,7±0,7 ** (n=230)	47,7±0,7 *** (n=230)
60-80	Ж	61,7±0,8 * (n=205)	74,3±1,6 ** (n=45)	73,7±1,7 (n=45)
	М	59,1±1,5 * (n=83)	72,4±0,6 ** (n=256)	70,5±0,7 *** (n=256)
суммарно 20-90/ in total 20-90	Ж	47±0,5 * (n=856)	66,7±1,8 ** (n=70)	65,3±1,9 (n=70)
	М	41,7±0,6 * (n=391)	56,2±0,7 ** (n=647)	54,4±0,7 *** (n=647)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении практически здоровых пациентов и группы с полиморбидной патологией до лечения;

** — $p < 0,05$ при сравнении практически здоровых пациентов и группы с полиморбидной патологией после лечения;

*** — $p < 0,05$ при сравнении группы пациентов с полиморбидной патологией до и после лечения

Comment: * — $p < 0.05$ when comparing healthy patients and the group with polymorbid pathology before treatment;

** — $p < 0.05$ when comparing healthy patients and the group with polymorbid pathology after treatment;

*** — $p < 0.05$ when comparing the group of patients with polymorbid pathology before and after treatment

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Два тома. СПб.: Наука; 2008.
2. Мещанинов В.Н. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт»; 2005.
3. Москалев А.А. 120 лет жизни — только начало: Как победить старение? М.: Эксмо; 2015.
4. Bousquet J., Kuh D. et al Operational Definition of Active and Healthy Ageing (AHA): A Conceptual Framework. J. Nutr. Health Aging. 2015; 19 (9): 955-60.
5. Мещанинов В.Н., Щербakov Д.Л. и др. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе. Екатеринбург: Изд-во УГМУ; 2017.
6. Konyshov K.V., Sazonov S.V. et al. Ki67 and estrogen receptor changes in breast cancer local metastases. Virchows Archiv. 2016; 469 (S1): S61
7. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения. Медицина и здравоохранение. 2013; 3 (17): 37-9.
8. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии. С.-Пб.: Наука; 2012.
9. Baker G.T., Sprott R.L. Biomarkers of aging.

REFERENCES

1. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. Two volumes. SPb.: Science; 2008. (in Russ)
2. Meshchaninov V.N., Yastrebov A.P. Aging, lipid peroxidation and biotrust. Ekaterinburg: «Ural Pathfinder»; 2005. (in Russ)
3. Moskaev A.A. 120 years of life - just the beginning: how to win the aging? M.: Eksmo; 2015. (in Russ)
4. Bousquet J., Kuh D. et al Operational Definition of Active and Healthy Ageing (AHA): A Conceptual Framework. J. Nutr. Health Aging. 2015; 19 (9): 955-60.
5. Meshchaninov V.N., Shcherbakov D.L. et al. Metabolism of cell structures during aging and stress. Ekaterinburg: Publishing Ural state medical University; 2017. (in Russ)
6. Konyshov K.V., Sazonov S.V. et al. Ki67 and estrogen receptor changes in breast cancer local metastases. Virchows Archiv. 2016; 469 (S1): S61
7. Ilnitsky A.N., Proshchayev K.I. Senile asthenia (frailty): oxidative and neuroimmune endocrine changes. Medicine and health care. 2013; 3 (17): 37-9. (in Russ)
8. Kvetnoy I.M., Paltsev M.A. Neuroimmunoendocrine mechanisms of aging and age-related pathology. SPb.: Science; 2012. (in Russ)

Health Care (Don. Mills). 1988; 23: 223-239.

10. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. Оценка темпа старения животных и человека с использованием биохимических, гематологических и функциональных показателей. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017; 3: 70-5.

11. Wagner K.H., Cameron-Smith D. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016; 8(6). pii: E338.

12. Khan S.S., Singer B.D. et al. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017; 16 (4): 624-633.

13. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 2010; 45: 2-4.

14. Johnson T.E. Recent results: Biomarkers of aging. *Exp. Gerontol.* 2006; 41: 1243-1246.

15. Деев А.И., Бухарова Е.В. Проблема определения темпа старения человека. Проблемы старения и долголетия. 2009; 18 (1): 8-12.

16. Калинин М.Н., Щеглова Н.Е. Микро-РНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017; 1: 43-50.

17. Dauber K., Becker D. et. al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit. *Cytotherapy*. 2011; April: 449-458.

18. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

19. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. и др. Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom». Свидетельство РФ о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2012613817; 15.03.2012.

20. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. и др. Способ определения биологического возраста у женщин. Патент РФ №2617801; 26.04.2017.

21. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. и др. Способ определения биологического возраста у мужчин. Патент РФ №2617313; 24.04.2017.

22. Токарь А.В., Войтенко В.П. и др. Использование методики определения биологического возраста в донозологической диагностике: методические рекомендации. Киев: Институт геронтологии АМН СССР; 1990.

23. Ашмарин И.П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. Л.: Изд-во ЛГУ; 1975.

24. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990.

25. Мещанинов В.Н., Хавинсон В.Х. и др. Использование олигопептидов в клеточно-ориентированных технологиях превентивной гериатрии. Вестник Уральской медицинской академиче-

9. Baker G.T., Sprott R.L. Biomarkers of aging. *Health Care (Don. Mills)*. 1988; 23: 223-239.

10. Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N. Assessment of the rate of aging of animals and humans using biochemical, hematological and functional parameters. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2017; 3: 70-5. (in Russ)

11. Wagner K.H., Cameron-Smith D. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016; 8(6). pii: E338.

12. Khan S.S., Singer B.D. et al. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017; 16 (4): 624-633.

13. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. *Exp. Gerontol.* 2010; 45: 2-4.

14. Johnson T.E. Recent results: Biomarkers of aging. *Exp. Gerontol.* 2006; 41: 1243-1246.

15. Deev A.I., Bukharova E.V. The problem of determining the rate of human aging. *Problems of aging and longevity*. 2009; 18 (1): 8-12. (in Russ)

16. Kalinkin M.N., Shcheglova N.E. Micro-RNA and polymorphism of genes of their biogenesis in atherosclerosis pathogenesis. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2017; 1: 43-50. (in Russ)

17. Dauber K., Becker D. et. al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit. *Cytotherapy*. 2011; April: 449-458.

18. Kishkun A.A. Biological age and aging: possibilities of definition and ways of correction. *Guide for doctors*. М.: GEOTAR-Media; 2008. (in Russ)

19. Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N. et al. Computer program «BIOAGE Polinom». Certificate RF on state registration of computer programs № 2012613817; 15.03.2012. (in Russ)

20. Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N. et al. Method of determination of biological age in women. *Russian Federation patent №2617801*; 26.04.2017. (in Russ)

21. Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N. et al. Method of determination of biological age in men. *Russian Federation patent №2617313*; 24.04.2017. (in Russ)

22. Tokar A.V., Voytenko V.P. et al. The use of this technique for the determination of biological age in the prenosological diagnostics: methodical recommendations. *Kiev: Institute of gerontology, Academy of medical Sciences of the USSR*; 1990. (in Russ)

23. Ashmarin I.P. Fast methods of statistical processing and planning of experiments. L.: Publishing house Leningrad state University; 1975. (in Russ)

24. Lakin G.F. *Biometrics*. М.: Higher school, 1990. (in Russ)

25. Meshchaninov, V. N., Khavinson V. Kh. et al. The use of oligopeptides in cell-oriented technologies of preventive geriatrics. *Bulletin of the Ural medical*

ской науки. 2015; 4 (55): 116-122.

26. Фролькис В.В., Безруков В.В. Старение мозга. Л.: Наука; 1991.

27. Teunissen T.A.M., Rotink M.E., et al. Gender differences in quality of care experiences during hospital stay: A contribution to patient-centered healthcare for both men and women. Patient Educ Couns. 2016; 99 (4): 631-637.

28. Myakotnykh V.S., Gavrilov I.V. et al. Age- and sex-related differences in the lipid profile and stress response in human aging. Advances in Gerontology. 2016; 2 (6): 138-143.

academic science. 2015; 4 (55): 116-122. (in Russ)

26. Frolkis V.V., Bezrukov V.V. Brain aging. L.: Science; 1991. (in Russ)

27. Teunissen T.A.M., Rotink M.E., et al. Gender differences in quality of care experiences during hospital stay: A contribution to patient-centered healthcare for both men and women. Patient Educ Couns. 2016; 99 (4): 631-637.

28. Myakotnykh V.S., Gavrilov I.V. et al. Age- and sex-related differences in the lipid profile and stress response in human aging. Advances in Gerontology. 2016; 2 (6): 138-143.

Авторы

Гаврилов Илья Валерьевич
К.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий
Доцент кафедры биохимии
given18@yandex.ru

Мещанинов Виктор Николаевич
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией антивозрастных технологий
Заведующий кафедрой биохимии
mv-02@yandex.ru

Щербаков Денис Леонидович
К.б.н., старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий
Старший лаборант кафедры биохимии
cdcom2@yandex.ru

Лукаш Вячеслав Александрович
К.б.н., старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий
Доцент каф. биохимии
kafedra.biohimii@yandex.ru

Варлашов Евгений Михайлович
Лаборант-исследователь
Студент 6 курса лечебно-профилактического факультета
varlash@mail.ru

Институт медицинских клеточных технологий
620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22а
Уральский государственный медицинский университет

Authors

Iliya V. Gavrilov
Cand.Sci. (Bio.)
given18@yandex.ru

Victor N. Meshchaninov
Professore, Dr. Sci. (Med.)
mv-02@yandex.ru

Denis L. Shcherbakov
Cand.Sci. (Bio.)
cdcom2@yandex.ru

Vyacheslav A. Lucash
Cand.Sci. (Bio.)
kafedra.biohimii@yandex.ru

Varlashov Evgenii M.
Student
varlash@mail.ru

Institute for Medical Cell Technologies;
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation,
620026
Ural State Medical University