

## МЕТОД МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ

**С. Булгакова**, доктор медицинских наук,  
**Е. Тренева**, кандидат медицинских наук,  
**Н. Захарова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Николаева**, кандидат медицинских наук  
 Самарский государственный медицинский университет  
**E-mail:** geriatry@mail.ru

*Представлен корреляционный анализ биологических маркеров старения ветеранов боевых действий. Используются данные о психосоциальных, клиничко-лабораторных и функциональных параметрах организма. Зная отдельные параметры гомеостаза и показатели функционирования сердечно-сосудистой системы, можно с помощью представленных формул определить темп старения.*

**Ключевые слова:** геронтология, биологический возраст, ускоренное старение, биологические маркеры старения, корреляционный анализ, математическое моделирование.

Сегодня политическая ситуация в мире характеризуется наличием постоянных очагов вооруженных конфликтов, что неизбежно ведет к увеличению в популяции числа людей, перенесших психоэмоциональный стресс, связанный с боевыми действиями [1, 2]. Не только острые, но и отдаленные последствия пребывания в зоне боевых действий подлежат тщательному изучению, так как влияют на психическое, социальное и физическое здоровье как конкретного индивидуума, так и человечества в целом [3, 4]. Психоэмоциональный стресс, связанный с боевыми действиями, является причиной нарушения нейроэндокринной регуляции гомеостаза, что приводит к снижению адаптационных резервов организма, активации перекисного окисления липидов, депрессии антиоксидантных систем и развитию преждевременного старения [1, 5]. Психологическое перенапряжение ассоциируется также с развитием дислипидемии, гипергликемии, гиперкоагуляции, гипертонуса сосудов и микроциркуляторных сдвигов, ремоделированием эндотелия и кардиомиоцитов, что способствует возникновению сердечно-сосудистой патологии [2, 6–8]. Накопление многих болезней на фоне последствий боевых физических и психологических травм способствует еще большей активации процесса ускоренного патологического старения комбатантов [1–3].

Мы поставили перед собой цель: исходя из данных изучения психосоциальных, клиничко-лабораторных и функциональных параметров организма, выявить у ветеранов боевых действий (ВБД) наиболее значимые биологические маркеры преждевременного старения.

Проведено одномоментное проспективное исследование с применением комплекса диагностических методов. Обследованы 60 пациентов мужского пола (средний возраст –  $52,61 \pm 0,63$  года), принимавших участие в боевых действиях. Срок службы в условиях боевых действий на

территории Афганистана (1979–1989) и Чеченской Республики (1994–2009) у обследованных составил  $14,0 \pm 4,6$  мес. У всех в анамнезе указан факт перенесенного боевого стресса (ведение боевых действий, гибель товарища, плен). Изучали клиническую картину, данные анамнеза и объективного осмотра, уровень психологической и социальной адаптации, темпы старения [9], лабораторные показатели. Помимо этого, исследовали микроциркуляторное русло методом лазерной доплеровской флоуметрии, жесткость сосудов методом объемной сфигмографии и эхокардиографические параметры.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ с использованием программного пакета SPSS 21 (лицензия №20130626-3). Для выяснения патофизиологических механизмов развития ускоренного старения обследованных проводили корреляционный анализ взаимосвязей биологического возраста (БВ) и параметров адаптации, клиничко-лабораторных данных и результатов применения функциональных тестов. Использовали группы родственных и взаимодополняющих друг друга математико-статистических методов.

На 1-м этапе исследования рассчитывали парные коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. На 2-м этапе строили модели множественной линейной регрессии. В качестве зависимой переменной (или переменной отклика) рассматривали БВ. За независимые переменные (или предикторы) принимали сочетания показателей адаптационного гомеостаза, клиничко-лабораторных и функциональных параметров. Пользовались разными методами построения моделей: пошаговым с включением предикторов, пошаговым с их исключением, пошаговым ступенчатым.

Для выявления выбросов, существенно влияющих на коэффициенты, при построении линейных моделей анализировали регрессионные остатки. При выявлении выбросов отдельные случаи отфильтровывали и перестраивали модель. Для диагностики мультиколлинеарности, тесной связи предикторов друг с другом рассчитывали показатель VIF (*Variance Inflation Factor*) и считали приемлемым при его значении  $< 2$ . По результатам моделирования определяли стандартизованные коэффициенты регрессии ( $b$ ,  $\beta$ ) и их статистическую значимость, а также учитывали коэффициенты детерминации  $R^2$ , отражающие долю объясненной моделью дисперсии переменной отклика. За критический уровень значимости при всех видах статистического анализа принимали 0,05.

В группах комбатантов отмечена умеренной силы корреляционная связь между календарным возрастом (КВ) и БВ – интегральным ( $r=0,498$ ;  $p<0,001$ ) и сосудистым ( $r=0,566$ ;  $p<0,001$ ). Выявленная высокая значимость корреляционных связей между интегральным и сосудистым БВ у комбатантов ( $r=0,821$ ;  $p<0,001$ ) подтверждает теорию сосудистого старения организма. У комбатантов обнаружена также корреляционная связь между сосудистым БВ и уровнем психологической адаптации ( $r=0,283$ ;  $p=0,027$ ), а также качеством жизни – КЖ ( $r=0,412$ ;  $p=0,001$ ).

Исходя из результатов математического моделирования, выведена формула для определения БВ с учетом параметров КВ, психологической и социальной адаптации:

$$\text{БВ ВБД} = 16,74 + 0,84 \cdot \text{КВ} + 5,33 \cdot$$

$$\cdot \text{КЖ} - 0,25 \cdot \text{психологическая адаптация.}$$

Учитывая влияние кортизола на состояние гомеостаза всего организма, авторы выполнили корреляционный анализ БВ и циркадных ритмов секреции кортизола. Вы-

явлена корреляционная связь между интегральным БВ и утренней и вечерней секрецией кортизола (соответственно  $r=0,307$ ;  $p=0,016$  и  $r=0,422$ ;  $p=0,001$ ). Более значима корреляционная связь между сосудистым БВ и утренней и вечерней секрецией кортизола (соответственно  $r=0,459$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,595$ ;  $p<0,001$ ). Отмечена обратная корреляционная связь между биологическим старением и разностью между утренней и вечерней секрецией кортизола: для интегрального БВ –  $r=-0,570$ ;  $p<0,001$ , для сосудистого БВ –  $r=-0,667$ ;  $p<0,001$ .

Исходя из результатов математического моделирования, выведена формула для определения БВ с учетом суточных ритмов секреции кортизола:

$$\text{БВ ВБД} = 68,94 - 0,143 \cdot \text{разность между утренней и вечерней секрецией кортизола.}$$

Исходя из результатов математического моделирования, выведена формула для определения БВ с учетом параметров липидного обмена и темпов старения ВБД, определили прямую корреляционную связь умеренной силы между уровнем общего холестерина (ОХС) и интегральным ( $r=0,416$ ;  $p=0,001$ ) и сосудистым ( $r=0,474$ ;  $p<0,001$ ) БВ, между уровнем липопротеидов низкой плотности и интегральным ( $r=0,381$ ;  $p=0,002$ ) и сосудистым ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$ ) БВ, между коэффициентом атерогенности и интегральным ( $r=0,385$ ;  $p=0,002$ ) и сосудистым ( $r=0,575$ ;  $p<0,001$ ) БВ. Обратная корреляционная связь слабой силы отмечена между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и сосудистым ( $r=-0,286$ ;  $p=0,025$ ) БВ.

Используя данные математического моделирования, авторы вывели формулу для определения БВ с учетом параметров липидного профиля:

$$\text{БВ ВБД} = 53,2 + 2,6 \cdot \text{ОХС} - 9 \cdot \text{ЛПВП.}$$

У ВБД определена достоверная прямая связь между БВ и агрегационной активностью тромбоцитов ( $r=0,317-0,693$ ;  $p<0,013$ ). Так, интегральный БВ взаимосвязан с показателями степени адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов ( $r=0,544$ ;  $p<0,001$ ), скоростью их спонтанной ( $r=0,420$ ;  $p=0,001$ ) и индуцированной аденозиндифосфатом ( $r=0,363$ ;  $p=0,004$ ) агрегации. Сосудистый БВ у ВБД имеет более выраженные связи умеренной силы со степенью спонтанной ( $r=0,344$ ;  $p=0,007$ ), адреналининдуцированной ( $r=0,693$ ;  $p<0,001$ ), АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $r=0,317$ ;  $p=0,013$ ), со скоростью спонтанной их агрегации ( $r=0,614$ ;  $p<0,001$ ) и АДФ-индуцированной ( $r=0,496$ ;  $p<0,001$ ).

По результатам математического моделирования была выведена формула для определения БВ с учетом параметров агрегационной активности тромбоцитов:

$$\text{БВ ВБД} = 42,6 + 2 \cdot \text{адреналининдуцированная агрегация (максимальные значения).}$$

При анализе биологического старения ВБД и показателей их микроциркуляции выведена прямая корреляционная зависимость между интегральным и сосудистым БВ и индексом эффективности микроциркуляции (соответственно  $r=-0,438$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,501$ ;  $p<0,001$ ), а также максимальным показателем перфузии после окклюзии (соответственно  $r=-0,547$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,633$ ;  $p<0,001$ ). Значимая корреляционная связь определена между интегральным и сосудистым БВ и временем полувосстановления кровотока (соответственно  $r=0,514$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,601$ ;  $p<0,001$ ). Отмечена, с одной стороны, прямая корреляционная связь между биологическим старением, интегральным и сосудистым БВ, а с другой – между медленными колебаниями кровотока ( $r=0,263$ ;  $p=0,040$ ) и сосудистым БВ ( $r=0,318$ ;  $p=0,013$ ).

Исходя из результатов математического моделирования, выведена формула для определения БВ с учетом параметров микроциркуляции (ПМ):

$$\text{БВ ВБД} = 94,3 - 2,5 \cdot \text{ПМ}_{\text{макс.}}$$

У ВБД имеет место достоверная прямая связь между БВ, скоростью распространения пульсовой волны ( $r=0,487-0,612$ ;  $p<0,001$ ) и индексом сосудистой жесткости ( $r=0,568-0,627$ ;  $p<0,001$ ), причем большую корреляцию с показателями сосудистой жесткости имеет сосудистый БВ.

По данным математического моделирования выведена формула для определения БВ с учетом параметров сосудистой жесткости:

$$\text{БВ ВБД} = -19,8 + 4,4 \cdot \text{CAVI} + 0,74 \cdot \text{КВ,}$$

где CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Прямая корреляция отмечена между показателями интегрального и сосудистого БВ и параметрами левого предсердия (соответственно  $r=0,365$ ;  $p=0,004$  и  $r=0,586$ ;  $p<0,001$ ), конечным диастолическим (соответственно  $r=0,475$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,595$ ;  $p<0,001$ ), конечным систолическим (соответственно  $r=0,495$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,585$ ;  $p=0,001$ ) и ударным объемами (соответственно  $r=0,300$ ;  $p=0,019$  и  $r=0,433$ ;  $p<0,001$ ), толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (соответственно  $r=0,537$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,689$ ;  $p<0,001$ ), толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу (соответственно  $r=0,533$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,652$ ;  $p<0,001$ ), массой миокарда ЛЖ ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,615$ ;  $p<0,001$ ), индексом массы миокарда ЛЖ (соответственно  $r=0,487$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,647$ ;  $p<0,001$ ), относительной толщиной стенки ЛЖ (соответственно  $r=0,446$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,526$ ;  $p<0,001$ ), временем замедления пика раннего диастолического наполнения (соответственно  $r=0,480$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,590$ ;  $p<0,001$ ), временем изоволюмического расслабления (соответственно  $r=0,499$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,638$ ;  $p<0,001$ ). Обратная корреляционная связь отмечена между параметрами интегрального и сосудистого БВ и фракцией выброса (ФВ) (соответственно  $r=-0,514$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,733$ ;  $p<0,001$ ) и Е/А (соответственно  $r=-0,493$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,608$ ;  $p<0,001$ ).

Исходя из данных математического моделирования, авторы вывели формулу для определения БВ с учетом морфофункциональных параметров миокарда:

$$\text{БВ ВБД} = 129 - 1,12 \cdot \text{ФВ.}$$

Таким образом, для определения БВ организма необходимо использовать индивидуализированный подход к каждой категории пациентов с учетом биологических маркеров старения. При наличии отдельных параметров гомеостаза и показателей функционирования сердечно-сосудистой системы можно с использованием формул (метод линейной регрессии) определить темп старения комбатантов.

Следует отметить перспективность поиска новых индивидуализированных биологических маркеров старения для выявления неизвестных ранее механизмов геронтогенеза, что, в свою очередь, позволит разрабатывать новые способы диагностики темпов старения организма и применять патогенетически обоснованные лечебно-профилактические мероприятия по сохранению и восстановлению здоровья комбатантов.

## Литература

- Алишев Н.В., Драбкин Б.А., Шубик В.М. Стресс – иммунитет – здоровье (проблема ускоренного старения ветеранов подразделений особого риска) // Успехи геронтол. – 2010; 23 (1): 49–55.
- Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов / Екатеринбург: УГМА, 2009; 324 с.

3. Захарова Н.О., Яковлев О.Г., Тренева Е.В. Комплексная оценка состояния здоровья, качества жизни, уровня психической адаптации и темпов старения ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией // Успехи геронтол. – 2014; 27 (1): 124–8.

4. Avidor S., Benyamini Y., Solomon Z. Subjective Age and Health in Later Life: The Role of Posttraumatic Symptoms // J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. – 2014; [http://dx.doi: 10.1093/geronb/gbu150](http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbu150)

5. Захарова Н.О., Тренева Е.В. Влияние суточных ритмов секреции кортизола на показатели биологического возраста у ветеранов боевых действий// Успехи геронтол. – 2015; 28 (1): 72–6.

6. Захарова Н.О., Тренева Е.В. Показатели агрегационной активности тромбоцитов и жесткости сосудистой стенки как фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у ветеранов боевых действий с признаками ускоренного старения // Клини. геронтол.– 2014; 11–12: 26–8.

7. Тренева Е.В. Особенности состояния микроциркуляторного русла у ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014; 5–6: 19–22.

8. Тренева Е.В. Особенности циркадных ритмов секреции кортизола и показателей артериального давления у ветеранов боевых действий с признаками посттравматического стрессового нарушения // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014; 1–2: 71–4.

9. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полухов А.М. Методика определения биологического возраста человека. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение // Геронтология и гериатрия. – Киев, 1984; 133–7.

---

## **A MATHEMATICAL MODELING METHOD IN ASSESSING THE RATE OF AGING**

**S. Bulgakova, MD; E. Treneva, Candidate of Medical Sciences; Professor N. Zakharova, MD; A. Nikolaeva, Candidate of Medical Sciences**  
*Samara State Medical University*

*The paper presents a correlation analysis of biological markers for aging in combat veterans. Data on psychosocial, clinical, laboratory, and functional parameters of the body are used. Knowing some parameters of homeostasis and the indicators of cardiovascular system functioning, the rate of aging can be determined using the given formulas.*

**Key words:** gerontology; biological age; accelerated aging; biological markers of aging; correlation analysis; mathematical modeling.