

## Динамика биологического возраста и ассоциированных биомаркеров в условиях комплексной геропротективной интервенции: результаты проспективного наблюдения

Гильмутдинова И. Р., Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Имаева А. Э., Баланова Ю. А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить динамику PhenoAge и биомаркеров у лиц зрелого возраста на фоне 6-мес. программы коррекции образа жизни.

Объективная оценка старения и эффективности геропротективных вмешательств — важная задача превентивной медицины. Фенотипический возраст (PhenoAge) — перспективный инструмент оценки биологического возраста.

**Материал и методы.** В проспективное исследование включена когорта из 100 человек 35-55 лет. Все участники прошли комплексную программу, включавшую коррекцию питания, физическую активность и стресс-менеджмент. Оценка проводилась на исходном визите, через 3 и 6 мес. Биологический возраст определяли с помощью калькулятора PhenoAge (Levine ME, et al., 2018). Для анализа когорты стратифицировали на квартили по исходному PhenoAge. Использовали непараметрические методы статистики с поправкой Бонферрони.

**Результаты.** За 6 мес. наблюдения выявлено статистически значимое снижение PhenoAge, наиболее выраженное в группах с исходно высокими значениями (Q3, Q4). В Q4 снижение составило -6,73% ( $p < 0,001$ ). Акселерация старения также значительно уменьшилась. Динамика PhenoAge ассоциировалась со снижением уровня С-реактивного белка, повышением альбумина и нормализацией гематологических показателей. В группе с низким исходным PhenoAge (Q1) значимых изменений не отмечено.

**Заключение.** Комплексная программа коррекции образа жизни значительно снижает биологический возраст, особенно у лиц с ускоренным старением. Эффект связан с модуляцией маркеров воспаления и нутритивного статуса, что подтверждает целесообразность

скрининга биологического возраста для персонализации профилактики.

**Ключевые слова:** биологический возраст, фенотипический возраст, PhenoAge, геропротекция, биомаркеры старения, превентивная медицина, образ жизни.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 124013100888-0 "Разработка экспертной системы оценки "успешного старения" населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска".

Поступила 05/11-2025

Рецензия получена 18/11-2025

Принята к публикации 04/12-2025



**Для цитирования:** Гильмутдинова И. Р., Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Исайкина О. Ю., Имаева А. Э., Баланова Ю. А. Динамика биологического возраста и ассоциированных биомаркеров в условиях комплексной геропротективной интервенции: результаты проспективного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(12):4686. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4686. EDN: JHSAPM

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

[Гильмутдинова И. Р. — к.м.н., в.н.с. института регенеративной и трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6743-2615, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Савичева А. А. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.  
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

## Changes of biological age and related biomarkers in the context of a comprehensive geroprotective intervention: results of a prospective follow-up

Gilmutdinova I. R., Berns S. A., Veremeev A. V., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Imaeva A. E., Balanova Yu. A.  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the PhenoAge and biomarkers' changes in older adults during a 6-month lifestyle modification program.

Objective evaluation of aging and the effectiveness of geroprotective interventions is an important task in preventive medicine. Phenotypic age (PhenoAge) is a promising tool for assessing biological age.

**Material and methods.** The prospective study included a cohort of 100 individuals aged 35-55 years. All participants completed a comprehensive program including diet modification, physical activity, and stress management. Assessments were conducted at baseline, 3, and 6 months. Biological age was determined using the PhenoAge calculator (Levine ME, et al., 2018). For analysis, the cohort was stratified into quartiles by baseline PhenoAge. Nonparametric statistical methods with a Bonferroni correction were used.

**Results.** Over 6 months of follow-up, a significant decrease in PhenoAge was observed, most pronounced in the groups with high baseline values (Q3, Q4). In Q4, the decrease was -6,73% ( $p < 0,001$ ). Acceleration of aging also significantly decreased. PhenoAge changes were associated with a decrease in C-reactive protein levels, an increase in albumin, and the normalization of hematological parameters. No significant changes were observed in the group with low baseline PhenoAge (Q1).

**Conclusion.** A comprehensive lifestyle modification program significantly reduces biological age, especially in individuals with accelerated aging. The effect is associated with modulation of inflammatory markers and nutritional status, rationalizing biological age screening for personalized prevention.

**Keywords:** biological age, phenotypic age, PhenoAge, geroprotection, aging biomarkers, preventive medicine, lifestyle.

**Relationships and Activities.** This work was carried out within the State Assignment № 124013100888-0 "Development of an expert system for assessing the 'successful aging' of the Russian population, taking into account mental and physical health as a tool for predicting population and individual risk".

Gilmutdinova I. R. ORCID: 0000-0001-6743-2615, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Veremeev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Savicheva A. A.\* ORCID: 0000-0003-0068-8071, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798.

\*Corresponding author:  
alyona.sawi4ewa@yandex.ru

**Received:** 05/11-2025

**Revision Received:** 18/11-2025

**Accepted:** 04/12-2025

**For citation:** Gilmutdinova I. R., Berns S. A., Veremeev A. V., Savicheva A. A., Isaykina O. Yu., Imaeva A. E., Balanova Yu. A. Changes of biological age and related biomarkers in the context of a comprehensive geroprotective intervention: results of a prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(12):4686. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4686. EDN: JHSAPM

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БВ — биологический возраст, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему (Platelet Distribution Width), RDW-CV — ширина распределения эритроцитов в % (Red Cell Distribution Width — Coefficient of Variation), RDW-SD — ширина распределения эритроцитов в фемтолитрах (фл) (Red Cell Distribution Width — Standard Deviation), PhenoAge — фенотипический возраст, PhenoAgeAcc — акселерация старения.

## Введение

Старение представляет собой сложный гетерогенный процесс, характеризующийся прогрессирующим снижением физиологических функций и повышением уязвимости к возраст-ассоциированным заболеваниям. Традиционно старение измеряется хронологическим возрастом, который, однако, является недостаточно точным предиктором индивидуального здоровья и продолжительности жизни [1, 2]. В отличие от хронологического, биологический возраст (БВ) отражает функциональное состояние организма, интегральную степень его изношенности и резервные возможности, определяемые генетическими факторами, образом жизни и воздействием окружающей среды [3, 4].

В последнее десятилетие активно развиваются методы количественной оценки БВ с использованием комплекса биомаркеров. Одной из наиболее валидированных и клинически значимых метрик является фенотипический возраст (PhenoAge), разработанный Levine ME, et al. [5]. Данный алгоритм интегрирует хронологический возраст и де-

вать ключевых клинико-лабораторных параметров (альбумин, креатинин, глюкоза, С-реактивный белок — СРБ, процент лимфоцитов, средний объем эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, щелочная фосфатаза, количество лейкоцитов), демонстрируя высокую прогностическую ценность в отношении риска смерти от всех причин [5]. Разница между PhenoAge и хронологическим возрастом, известная как акселерация старения (PhenoAgeAcc), служит количественной мерой опережения или отставания биологических процессов старения от календарного темпа [6].

Современная геронтология рассматривает старение как модифицируемый процесс, на который можно целенаправленно воздействовать с помощью геропротективных интервенций [7, 8]. Среди них немедикаментозные подходы, направленные на коррекцию образа жизни (питание, физическая активность, управление стрессом), занимают центральное место ввиду их безопасности, доступности и комплексного воздействия на организм [9, 10]. Однако до сих пор остается недостаточно изу-

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Биологический возраст (БВ), в частности фенотипический возраст (PhenoAge), является интегральным показателем старения, превосходящим хронологический возраст в прогнозировании здоровья. Немедикаментозные интервенции, направленные на коррекцию образа жизни, рассматриваются как перспективный геропротективный подход. Однако данные об их влиянии на динамику БВ, рассчитанного по сложным алгоритмам, и ассоциированные биомаркеры остаются ограниченными.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Комплексное 6-мес. вмешательство значительно снизило PhenoAge, преимущественно у лиц с исходно ускоренным старением. Эффект ассоциирован с положительной модуляцией биомаркеров воспаления (С-реактивный белок), нутритивного статуса (альбумин) и иммунной системы (лимфоциты). Исследование обосновывает целесообразность скрининга на БВ для персонализации превентивных программ.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Biological age (BA), in particular phenotypic age (PhenoAge), is an integral indicator of aging, superior to chronological age in predicting health. Non-pharmacological lifestyle interventions are considered a promising geroprotective approach. However, data on their impact on changes in BA, calculated using complex algorithms, and related biomarkers remain limited.

#### What might this study add?

- A comprehensive 6-month intervention significantly reduced PhenoAge, primarily in individuals with accelerated aging at baseline. This effect was associated with positive modulation of inflammatory biomarkers (C-reactive protein), nutritional status (albumin), and the immune system (lymphocytes). The study rationale BV screening for personalized preventive programs.

ченным, как именно многокомпонентные немедикаментозные вмешательства влияют на динамику БВ, рассчитанного по сложным алгоритмам, таким как PhenoAge, и какие конкретные биологические пути при этом задействованы.

Цель исследования — оценить динамику фенотипического возраста и ассоциированных с ним биохимических и гематологических маркеров у лиц зрелого возраста на фоне 6-мес. комплексной геропротективной интервенции, основанной на модификации образа жизни.

#### Задачи исследования:

1. Оценить динамику PhenoAge и PhenoAgeAcc через 3 и 6 мес. комплексной интервенции.
2. Провести стратифицированный анализ динамики БВ и биомаркеров в зависимости от исходного PhenoAge.
3. Проанализировать изменения ключевых лабораторных параметров, входящих в расчет PhenoAge, и дополнительных маркеров.
4. Выявить взаимосвязи между изменениями биомаркеров и динамикой PhenoAge.
5. Обсудить потенциальные механизмы влияния интервенции на процессы старения.

### Материал и методы

В основу настоящей работы легло проспективное одноцентровое интервенционное исследование 100 человек в возрасте от 35 до 55 лет, отобранных по крите-

риям наличия высокой внутренней мотивации к изменению образа жизни и улучшению показателей здоровья. Все участники подписали информированное добровольное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). В связи с фокусом на оценку эффективности активного вмешательства в высокомотивированной когорте и операционной сложностью формирования репрезентативной контрольной группы, сопоставимой по уровню мотивации, исследование было проведено без контрольной группы. Данное ограничение признается авторами и обсуждается в разделе "Ограничения исследования".

В течение 6 мес. участники экспериментальной группы проходили комплексную программу, включавшую следующие ключевые компоненты:

1. Интегративная коррекция питания: на основе исходных данных каждому участнику были даны персональные рекомендации по оптимизации пищевого рациона, направленные на нормализацию массы тела, коррекцию липидного и углеводного обмена. Рекомендации включали обеспечение адекватного потребления белка (1,2-1,6 г/кг), пищевых волокон (не <30 г/сут.), ограничение добавленных сахаров (<10% от суточной калорийности) и насыщенных жиров (<7% от суточной калорийности).

2. Оптимизация двигательной активности: была разработана и внедрена стандартизированная программа медицинской реабилитации. Программа состояла из 10 последовательных процедур по протоколу 5+5: первая фаза (5 сессий) включала физиотерапевтические методики для восстановления функциональной активности мышечно-суставного аппарата; вторая фаза (5 сессий) — занятия

с акцентом на двигательную терапию и когнитивно-моторную реабилитацию для формирования адаптивных двигательных паттернов. Помимо этого, участникам рекомендовались аэробные нагрузки (ходьба, бег, плавание) общей продолжительностью 150–300 мин/нед. средней интенсивности и силовые тренировки не <2 раз/нед.

3. Стресс-менеджмент: участники были обучены методам снижения уровня психоэмоционального напряжения, включая технику диафрагмального дыхания и элементы когнитивно-поведенческой терапии [11, 12], направленных на повышение адаптационных возможностей организма.

4. Нутритивная поддержка: на протяжении 6 нед. каждый участник получал комплекс биологически активных добавок по унифицированной схеме: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (1000 мг/сут.), витамин D (2000 МЕ/сут) и аутопробиотики (штамм *Lactobacillus*).

Методы оценки и исследуемые параметры. Обследование участников проводилось трижды: на исходном визите (Визит 1), через 3 мес. (Визит 2) и через 6 мес. (Визит 3) от начала исследования.

Антропометрия: измерялись рост, масса тела, окружность талии и бедер с последующим расчетом индекса массы тела.

Лабораторные исследования: взятие венозной крови проводилось натощак после 12-ч голодания. Проводился комплексный анализ:

**биохимические показатели:** аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий белок, альбумин, глюкоза, гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), креатинин, мочевина, мочевая кислота, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ), липидный профиль — общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности; ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) триглицериды (ТГ), калий, натрий. Биохимический анализ выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США);

**гематологические показатели:** общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, включая абсолютные и относительные показатели лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, базофилов; определение эритроцитарных индексов [средний объем эритроцитов (Mean Corpuscular Volume, MCV); среднее содержание гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH); средняя концентрация гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC); ширина распределения эритроцитов в % (Red Cell Distribution Width — Coefficient of Variation, RDW-CV); ширина распределения эритроцитов в фемтолитрах (фл) (Red Cell Distribution Width — Standard Deviation, RDW-SD)], тромбоцитов и их индексов [средний объем тромбоцитов (Mean Platelet Volume, MPV); ширина распределения тромбоцитов по объему (Platelet Distribution Width, PDW); коэффициент больших тромбоцитов (Platelet Large Cell Ratio, P-LCR)]. Гематологический анализ проводился на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония);

**инструментальные исследования:** для исключения выраженной соматической патологии и оценки исходного состояния выполнялись электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и по-

чек, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, денситометрия, магнитно-резонансная томография головного мозга. Исследования проводились на оборудовании: ультразвуковые аппараты Mindray DC-70 (Mindray, Китай) и Philips Affiniti 70 (Philips, Нидерланды); магнитно-резонансный томограф-сканер Siemens Magnetom Spectra 3T (Siemens Healthineers, Германия);

**оценка биологического возраста:** расчет фенотипического возраста (PhenoAge) и его акселерации (PhenoAge-Acc) проводился с использованием готового калькулятора, разработанного на базе Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, основанного на оригинальной методике Levine ME, et al. [4, 5].

**Статистический анализ.** Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.0. Ввиду отклонения распределения большинства количественных показателей от нормального (проверялось критерием Шапиро-Уилка), данные описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для сравнения показателей между независимыми группами (квартилями) на исходном уровне использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки динамики показателей внутри групп в парных наблюдениях применялся критерий Уилкоксона. Для учета множественных сравнений (3 визита) при оценке внутригрупповой динамики использовалась поправка Бонферрони, при этом уровень статистической значимости устанавливался на уровне  $p < 0,017$ . Для анализа статистической значимости динамики между квартильными группами использовались методы непараметрического дисперсионного анализа для повторных измерений. Уровень статистической значимости ( $p$ ) устанавливался на уровне  $< 0,05$ . При сравнении  $> 2$  групп использовалась поправка Холма-Бонферрони (поправка на множественные сравнения).

Для углубленного анализа и выявления гетерогенности ответа на интервенцию вся когорта ( $n=100$ ) была стратифицирована на 4 квартиля (Q1-Q4) по величине исходного фенотипического возраста (PhenoAge), где Q1 — группа с наименьшим БВ, а Q4 — с наибольшим.

## Результаты

### Общая характеристика когорты на исходном уровне

На момент включения в исследование Me хронологического возраста участников ( $n=100$ ) составила 47,00 [41,75; 51,00] лет. Рассчитанный фенотипический возраст (PhenoAge) был достоверно ниже календарного, его Me равнялась 36,89 [30,92; 42,31] лет. Соответственно, Me акселерации старения (PhenoAgeAcc) была отрицательной: -11,11 [-14,45; -6,42], что указывает на то, что в целом исследуемая когорта на старте характеризовалась замедленным, по сравнению с популяционной нормой, темпом старения. Me когнитивного возраста, определенного с использованием специализированной компьютерной батареи тестов, позволяющей оценивать скорость обработки информации, память и испол-

Таблица 1

Исходные характеристики участников в квартилях фенотипического возраста (Визит 1)

Показатель	Q1 (n=25)	Q2 (n=24)	Q3 (n=25)	Q4 (n=24)	p
PhenoAge, лет	28,21 [25,74; 30,01]	33,19 [32,09; 35,27]	40,52 [38,23; 40,95]	46,11 [44,87; 50,44]	<0,001
Хронологический возраст, лет	39,00 [37,00; 42,00]	45,50 [41,75; 48,25]	49,00 [47,00; 52,00]	51,00 [47,00; 52,25]	<0,001
PhenoAgeAcc, лет	-14,46 [-15,86; -12,17]	-12,98 [-15,05; -10,00]	-11,39 [-13,86; -8,79]	-4,56 [-6,55; -2,46]	<0,001
Когнитивный возраст, лет	42,30 [33,70; 45,70]	37,10 [31,98; 46,08]	44,00 [37,80; 48,00]	43,85 [35,83; 52,82]	0,267

Примечание: Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], PhenoAge — фенотипический возраст, PhenoAgeAcc — акселерация старения.

Таблица 2

Динамика PhenoAge и PhenoAgeAcc в квартильных группах

Квартиль	Показатель	Визит 1, лет	Визит 2, лет (% Δ)	Визит 3, лет (% Δ)	p (динамика)
Q1	PhenoAge	28,20 [24,88; 30,08]	26,69 [22,79; 29,67] (-5,37%)	28,42 [25,37; 31,15] (+0,79%)	0,385
	PhenoAgeAcc	-14,47 [-15,80; -12,29]	-14,56 [-17,62; -11,76] (-0,57%)	-14,04 [-16,54; -10,47] (+3,00%)	0,580
Q2	PhenoAge	33,04 [32,20; 34,94]	32,68 [30,14; 34,78] (-1,11%)	34,07 [31,70; 35,98] (+3,11%)	0,129
	PhenoAgeAcc	-11,98 [-15,93; -9,69]	-14,36 [-15,23; -10,92] (-19,87%)	-13,25 [-16,08; -8,87] (-10,62%)	0,277
Q3	PhenoAge	40,56 [38,36; 41,17]	37,23 [34,27; 39,89] (-8,20%)	38,64 [37,47; 40,00] (-4,72%)	0,015
	PhenoAgeAcc	-11,41 [-13,99; -8,64]	-14,11 [-18,09; -10,98] (-23,73%)	-11,92 [-16,11; -9,58] (-4,52%)	0,015
Q4	PhenoAge	45,82 [44,33; 50,49]	42,83 [39,53; 46,48] (-6,53%)	42,74 [40,25; 48,08] (-6,73%)	<0,001*
	PhenoAgeAcc	-4,08 [-6,25; -2,46]	-9,35 [-11,17; -6,17] (-129,05%)	-8,41 [-10,24; -5,61] (-105,97%)	<0,001*

Примечание: для оценки статистической значимости динамики внутри групп использовался критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений (3 визита), \* — статистически значимая динамика с учетом поправки Бонферрони ( $p < 0,017$ ), Δ — процент изменения от Визита 1, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], PhenoAge — фенотипический возраст, PhenoAgeAcc — акселерация старения.

нительные функции, составила 42,40 [33,45; 47,45] лет.

#### Стратификация по исходному фенотипическому возрасту и базовые различия

Для выявления особенностей реакции на интервенцию в зависимости от исходного состояния все участники были разделены на 4 квартиля по величине PhenoAge на Визите 1. Результаты стратификации представлены в таблице 1.

На примере данных таблицы 1 можно констатировать, что квартили достоверно различались не только по PhenoAge (что было заложено в дизайн стратификации), но и по хронологическому возрасту ( $p < 0,001$ ). Участники из Q1 были моложе не только биологически, но и календарно. При этом величина PhenoAgeAcc прогрессивно увеличивалась от Q1 к Q4, достигая в Q4 медианного значения -4,56 лет, что свидетельствует о значительно менее выраженном благополучии в этой группе по сравнению с Q1 (-14,46 лет). По когнитивному возрасту группы достоверно не различались между собой, что указывает на его независимость от вычисленного фенотипического старения на старте исследования.

#### Динамика фенотипического возраста и его акселерации

На протяжении 6 мес. наблюдения была зафиксирована нелинейная динамика показателей БВ (таблица 2), анализ которой позволяет заключить,

что наиболее выраженные положительные изменения произошли в группах с исходно высоким БВ (Q3 и Q4). После применения поправки Бонферрони для множественных сравнений статистически значимое снижение PhenoAge сохранилось только в группе с наибольшим исходным БВ (Q4): снижение составило -6,53 и -6,73% на Визитах 2 и 3, соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе Q3 исходно наблюдалось снижение на -8,20 и -4,72% ( $p = 0,015$ ), однако после коррекции уровень значимости с поправкой на множественные сравнения превысил порог  $p < 0,017$ , что свидетельствует о выраженной тенденции к снижению, но не о статистически значимом эффекте. При этом акселерация старения (PhenoAgeAcc) в Q4 уменьшилась более чем в 2 раза (-129,05 и -105,97% на Визитах 2 и 3), что указывает на резкое замедление темпов старения относительно популяционной нормы у этой группы участников. В группах с исходно низким БВ (Q1 и Q2) статистически значимой динамики PhenoAge и PhenoAgeAcc зафиксировано не было, что свидетельствует об "эффекте потолка" — у лиц с изначально оптимальными показателями дальнейшее значимое улучшение БВ в рамках применяемой интервенции затруднительно.

#### Маркеры системного воспаления и нутритивного статуса

ВЧСРБ: исходно группы достоверно различались по уровню вЧСРБ ( $p = 0,003$ ), с максимальными

ми значениями в Q4 (3,00 мг/л) vs Q1 (0,66 мг/л). К Визиту 3 в Q4 наблюдалась тенденция к снижению вчСРБ до 3,00 [0,80; 4,10] мг/л ( $p=0,010$ ), однако с поправкой Бонферрони статистическая значимость не была достигнута, в то время как в других группах динамика была незначительной. Полученное снижение, даже оставаясь в зоне повышенных значений, указывает на уменьшение интенсивности системного микровоспаления, являющегося одним из драйверов воспалительного старения (inflammaging).

**Альбумин:** исходная концентрация альбумина была достоверно ниже в группах с высоким БВ (в Q4 — 42,40 vs 45,40 г/л в Q1,  $p=0,017$ ). К Визиту 3 во всех группах наблюдалось физиологическое повышение уровня альбумина, наиболее выраженное в Q4 (до 47,30 г/л), хотя межгрупповые различия нивелировались ( $p=0,452$ ). Рост концентрации альбумина отражает улучшение нутритивного статуса и синтетической функции печени.

#### **Показатели углеводного обмена**

**Глюкоза и HbA<sub>1c</sub>:** исходно группы не различались по уровню глюкозы, который оставался стабильным в течение всего исследования. Однако по HbA<sub>1c</sub> на Визите 1 были выявлены достоверные различия ( $p=0,031$ ), с более высокими значениями в Q3 и Q4 (5,40%) по сравнению с Q1 (5,20%). К Визиту 3 эти различия нивелировались, а в Q4 отмечалась тенденция к снижению HbA<sub>1c</sub> до 5,10 [5,03; 5,38]%. Наблюдаемая динамика свидетельствует об улучшении долгосрочного контроля гликемии под влиянием вмешательства, особенно у лиц с исходно более высоким риском нарушений углеводного обмена.

#### **Липидный профиль**

**ТГ:** исходно уровень ТГ был максимальным в Q3 (1,44 ммоль/л,  $p=0,024$ ). К Визиту 3 во всех группах, кроме Q3, наблюдалась тенденция к снижению ТГ. В Q3 уровень ТГ оставался на уровне 1,10 ммоль/л.

**ХС ЛНП:** Исходные значения ХС ЛНП были выше в Q2 и Q3. К концу исследования наблюдалась тенденция к снижению ХС ЛНП во всех квартилях, что отражает положительное влияние диетической коррекции на атерогенную фракцию липидов.

#### **Гематологические маркеры**

**Ширина распределения эритроцитов (RDW):** показатели RDW-CV и RDW-SD были достоверно выше в Q4 на всех визитах ( $p=0,001$  и  $p<0,001$ , соответственно). RDW является маркером гетерогенности эритроцитов и ассоциирован с воспалением, окислительным стрессом и повышенным риском смерти. Стабильно высокие значения RDW в Q4, несмотря на интервенцию, могут указывать на наличие устойчивых патологических процессов, требующих более длительного или агрессивного вмешательства.

**Лимфоциты:** абсолютное и относительное количество лимфоцитов исходно было достоверно ниже в Q4 ( $p=0,001$ ), что может свидетельствовать об иммуносенесценции. К Визиту 3 наблюдалась положительная динамика в Q3 (рост относительного количества лимфоцитов до 38,80%), в то время как в Q4 показатели оставались низкими. Полученные данные свидетельствуют о частичном восстановлении иммунного статуса в группе Q3 и его устойчивом нарушении в Q4.

**Нейтрофилы:** исходно абсолютное количество нейтрофилов было повышено в Q4 ( $p=0,026$ ), что коррелирует с повышенным уровнем вчСРБ и подтверждает наличие провоспалительного статуса. К Визиту 3 различия между группами стали незначимыми, что может указывать на снижение нейтрофильно-опосредованного воспаления.

#### **Показатели функции печени и метаболизма**

**АЛТ и АСТ:** исходные уровни АЛТ и АСТ не имели достоверных различий между квартилями, оставаясь в пределах референсных значений. Однако при стратифицированном анализе в группе Q4 отмечалась тенденция к более высоким исходным значениям АЛТ (22,10 [16,85; 26,60] vs 18,30 [13,60; 24,80] Ед/л в Q1). К Визиту 3 во всех группах наблюдалась устойчивая тенденция к снижению активности трансаминаз. Наиболее выраженная динамика была зафиксирована в группе Q4, где Me АЛТ снизилась до 16,15 [13,75; 21,45] Ед/л, а АСТ — до 18,85 [17,58; 21,45] Ед/л. Такое снижение, хотя и статистически незначимое в межгрупповом сравнении ( $p>0,05$ ), клинически важно, т.к. указывает на уменьшение метаболической нагрузки на печень и улучшение функционального состояния гепатоцитов на фоне диетотерапии и снижения массы тела.

**ГГТП:** уровень ГГТП, являющийся чувствительным маркером холестаза, алкогольной интоксикации и инсулинорезистентности, исходно также демонстрировал тенденцию к увеличению от Q1 к Q4 (19,00 Ед/л в Q1 vs 27,00 Ед/л в Q4,  $p=0,171$ ). К концу исследования во всех группах, особенно в Q2 и Q4, отмечалось снижение активности ГГТП. В Q4 Me снизилась до 23,00 [15,00; 37,00] Ед/л. Нормализация ГГТП является дополнительным подтверждением улучшения метаболического здоровья и снижения нагрузки ксенобиотиками на систему детоксикации печени.

#### **Маркеры функции почек и пуринового обмена**

**Креатинин и мочевины:** концентрации креатинина и мочевины оставались стабильными на протяжении всего исследования и достоверно не различались между квартилями. Отсутствие динамики по этим параметрам свидетельствует о стабильной функции почек у участников исследования и отсутствии негативного влияния интервенции на выделительную систему.

Мочевая кислота: исходно уровень мочевой кислоты был выше в группах Q3 и Q4 (306,00 и 294,50 мкмоль/л, соответственно) по сравнению с Q1 (249,00 мкмоль/л), хотя различия не достигли статистической значимости ( $p=0,297$ ). Гиперурикемия ассоциирована не только с подагрой, но и с сердечно-сосудистым риском, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью. К Визиту 3 в группах Q1 и Q2 отмечалась тенденция к снижению уровня мочевой кислоты, в то время как в Q3 и Q4 значения оставались на прежнем уровне или незначительно росли.

Обнаруженная динамика может указывать на то, что применяемое вмешательство оказалось недостаточным для коррекции пуринового обмена у лиц с исходно более высоким его уровнем, что требует, возможно, более строгих диетических ограничений или фармакологической коррекции.

#### Электролитный баланс

Калий и натрий: уровни калия и натрия в сыворотке крови оставались в пределах физиологической нормы на протяжении всего исследования и не демонстрировали значимой динамики или межгрупповых различий. Наблюдаемая стабильность свидетельствует о сохранности водно-электролитного баланса и отсутствии его нарушений на фоне проводимых вмешательств.

Далее, для выявления ключевых драйверов снижения БВ был проведен анализ корреляций между динамикой ( $\Delta$ ) PhenoAge (Визит 3 — Визит 1) и динамикой отдельных биомаркеров в группе с наибольшим ответом (Q4). В результате выявлены статистически значимые корреляции средней силы: положительная корреляция между  $\Delta$ PhenoAge и  $\Delta$ СРБ ( $r=+0,42$ ,  $p<0,05$ ): чем больше снижался уровень вЧСРБ, тем значительно уменьшался фенотипический возраст; отрицательная корреляция между  $\Delta$ PhenoAge и  $\Delta$ Альбумин ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ): увеличение концентрации альбумина было ассоциировано со снижением БВ; отрицательная корреляция между  $\Delta$ PhenoAge и  $\Delta$ Лимфоциты (абс.) ( $r=-0,35$ ,  $p<0,05$ ): рост абсолютного числа лимфоцитов коррелировал с положительной динамикой БВ. Полученные данные наглядно демонстрируют, что основными факторами, определившими успех интервенции в группе Q4, были снижение системного воспаления (СРБ) и улучшение нутритивного и иммунного статуса (альбумин, лимфоциты).

**Информация и соблюдение этических норм:** исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)" ГОСТ Р 52379-2005. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

## Обсуждение

Проведенное проспективное исследование демонстрирует, что комплексное 6-мес. немедикаментозное вмешательство, основанное на модификации образа жизни, способно оказывать значимое влияние на БВ, оцениваемый по алгоритму PhenoAge. Ключевым результатом проведенного экспериментального исследования является гетерогенность этого эффекта: значимое снижение БВ наблюдалось исключительно у лиц с его исходно высокими значениями (квартили Q3 и Q4), в то время как у лиц с исходно низким БВ (Q1 и Q2) динамика была минимальной и статистически незначимой.

Отсутствие значимой динамики в группах Q1 и Q2 может быть объяснено феноменом, известным как "эффект потолка" или "здоровый пользователь" [13]. Участники этих групп уже находились в состоянии оптимального для своей популяции здоровья, о чем свидетельствуют низкие значения их PhenoAgeAcc (в среднем, 14,46 лет в Q1). Дальнейшее улучшение их биомаркеров было ограничено физиологическими пределами и, вероятно, требовало бы более агрессивных или длительных вмешательств. Вывод имеет важное практическое значение: скрининг на БВ с использованием таких инструментов, как PhenoAge, позволяет идентифицировать целевую популяцию — лиц с ускоренным старением, для которых превентивные программы будут наиболее рентабельны и эффективны [5].

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение системного воспаления было одним из главных механизмов, через которое вмешательство замедляло старение. Группа Q4 характеризовалась исходно наиболее высоким уровнем вЧСРБ, который значимо снизился к концу исследования. Известно, что хроническое системное воспаление низкой степени активности (inflammaging) является краеугольным камнем в патогенезе старения и возраст-ассоциированных заболеваний [14]. СРБ не только является маркером воспаления, но и сам обладает провоспалительной активностью, усиливая экспрессию молекул адгезии и продукцию цитокинов [15]. Снижение уровня вЧСРБ на фоне коррекции диеты и физической активности, наблюдаемое в нашем исследовании, согласуется с данными о противовоспалительном эффекте этих вмешательств [15]. Корреляционный анализ подтвердил прямую связь между снижением уровня вЧСРБ и уменьшением PhenoAge.

Повышение уровня альбумина в сыворотке крови, особенно в группе Q4, является еще одним значимым результатом. Альбумин — не только основной онкотический белок крови, но и важный антиоксидант и транспортер множества биологически активных веществ [16]. Снижение уровня альбумина ассоциировано с повышенным риском смерти от всех причин и входит в алгоритм расчета Pheno-

Age как мощный предиктор неблагоприятных исходов [4]. Улучшение нутритивного статуса за счет оптимизации диеты (адекватное потребление белка, коррекция дефицита микронутриентов) привело к усилению его синтеза в печени. Положительная динамика печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП) косвенно подтверждает улучшение метаболической функции печени как центрального органа в поддержании белкового и энергетического гомеостаза.

Выявленные изменения в гематологическом профиле, в частности тенденция к увеличению относительного и абсолютного количества лимфоцитов в группе Q3, заслуживают особого внимания. Возрастное снижение количества и функции лимфоцитов (иммуносенесценция) является характерным признаком старения иммунной системы [17]. Лимфопения, наблюдаемая исходно в группе Q4, может рассматриваться как проявление более выраженной иммуносенесценции. Комплексное вмешательство, включавшее физическую активность (известный иммуномодулятор) и нутритивную поддержку, возможно, способствовало некоторому "омоложению" иммунного профиля, что отразилось в положительной динамике данного параметра и его корреляции со снижением БВ [18].

Некоторые лабораторные показатели оказались более резистентными к вмешательству. Прежде всего, это RDW. Стабильно высокие значения RDW в группе Q4 могут отражать наличие устойчивого воспаления, окислительного стресса или субклинического дефицита нутриентов (железа, витамина B<sub>12</sub>, фолатов), которые не были полностью скорректированы за 6 мес. [19]. Аналогично, отсутствие значимого улучшения уровня мочевой кислоты в группах Q3 и Q4 указывает на необходимость более избирательного подхода к коррекции пуринового обмена. Представленные данные подчеркивают, что для лиц с наиболее выраженными нарушениями стандартной интервенции по коррекции образа жизни может быть недостаточно, и требуется персонализированный, многоуровневый подход [20].

Интересной находкой является нелинейный характер динамики PhenoAge с наиболее выраженным снижением к 3 мес. и последующим небольшим отскоком к 6 мес., хотя итоговые значения оставались достоверно ниже исходных, что может объясняться несколькими факторами: первоначальным быстрым ответом на изменение диеты и физической активности, последующей частичной адаптацией организма или необходимостью постоянной "подстройки" интервенции для поддержания достигнутого эффекта. Данное наблюдение ставит вопрос о долгосрочном поддержании достигнутых результатов и необходимости разработки программ поддерживающей терапии.

**Ограничения исследования.** Данное исследование имеет ряд ограничений:

1. Отсутствие рандомизированной контрольной группы, не получавшей интервенции, не позволяет полностью исключить влияние регрессии к среднему и других неконтролируемых факторов. Данного рода ограничение связано с фокусом исследования на оценку эффективности активного вмешательства в высокомотивированной когорте и сложностью формирования репрезентативной контрольной группы, сопоставимой по уровню мотивации.

2. Относительно небольшой размер выборки, особенно после стратификации на квартили, мог ограничить статистическую мощность для выявления значимых изменений по некоторым параметрам.

3. 6-мес. период наблюдения является достаточным для оценки краткосрочной динамики, но недостаточным для выводов о долгосрочном влиянии на здоровье и продолжительность жизни.

4. Наконец, субъективный характер оценки приверженности участников рекомендациям мог внести некоторую погрешность в результаты.

## Заключение

Комплексное 6-мес. геропротективное вмешательство, направленное на коррекцию образа жизни, продемонстрировало способность достоверно снижать БВ, рассчитанный как фенотипический возраст (PhenoAge).

Эффект интервенции носил гетерогенный характер и был статистически значимым исключительно у лиц с наибольшим исходным ускоренным темпом старения (Q4). У лиц с исходно низким БВ (Q1, Q2) значимой динамики не наблюдалось ("эффект потолка"), а в группе Q3 была отмечена тенденция к снижению, не достигшая статистической значимости после поправки на множественные сравнения.

Ключевыми биологическими механизмами, ассоциированными со снижением БВ, являлись уменьшение интенсивности системного воспаления (снижение уровня вЧСРБ) и улучшение нутритивного статуса и синтетической функции печени (повышение уровня альбумина).

Положительная динамика также наблюдалась в отношении маркеров метаболизма печени (АЛТ, АСТ, ГГТП) и иммунного статуса (лимфоциты), однако некоторые показатели (RDW, мочевая кислота) продемонстрировали меньшую чувствительность к вмешательству.

Использование алгоритмов расчета БВ, таких как PhenoAge, является высокоинформативным инструментом для стратификации риска, идентификации целевой популяции для превентивных вмешательств и объективной оценки их эффективности.

Таким образом, результаты исследования обосновывают целесообразность внедрения скрининга

БВ в клиническую практику превентивной медицины.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 124013100888-0

"Разработка экспертной системы оценки "успешного старения" населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска".

## Литература/References

- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBio-Medicine*. 2017;21:29-36. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4104-10. doi:10.1073/pnas.1506264112.
- Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):667-74. doi:10.1093/gerona/gls233.
- Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573-91. doi:10.18632/aging.101414.
- Liu Z, Kuo PL, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002718. doi:10.1371/journal.pmed.1002718.
- Longo VD, Antebi A, Bartke A, et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015;14(4):497-510. doi:10.1111/accel.12338.
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-13. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321-6. doi:10.1126/science.1172539.
- Le Couteur DG, Solon-Biet S, Cogger VC, et al. The impact of low-protein high-carbohydrate diets on aging and lifespan. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(6):1237-52. doi:10.1007/s00018-015-2120-y.
- Ma X, Yue ZQ, Gong ZQ, et al. The Effect of Diaphragmatic Breathing on Attention, Negative Affect and Stress in Healthy Adults. *Front Psychol*. 2017;8:874. doi:10.3389/fpsyg.2017.00874.
- Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, et al. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012;36(5):427-40. doi:10.1007/s10608-012-9476-1.
- Garin O. Ceiling Effect. In: Michalos, A.C. (eds) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, Dordrecht. doi:10.1007/978-94-007-0753-5\_296.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90. doi:10.1038/s41574-018-0059-4.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12. doi:10.1172/JCI18921.
- Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209-90. doi:10.1016/j.mam.2011.12.002.
- Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol*. 2018;105:4-9. doi:10.1016/j.exger.2017.10.024.
- You T, Arsenis NC, Disanzo BL, et al. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med*. 2013;43(4):243-56. doi:10.1007/s40279-013-0023-3.
- Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers*. 2017;2017:7089493. doi:10.1155/2017/7089493.
- Edvardsson M, Heenkenda MK. Precision Medicine: Personalizing Healthcare by Bridging Aging, Genetics, and Global Diversity. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(13):1529. doi:10.3390/healthcare13131529.