

Н. Г. Кочеткова<sup>1</sup>, В. И. Ширяев<sup>2</sup>, Б. М. Кувшинов<sup>2</sup>, А. В. Аршинов<sup>2</sup>

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕМПА СТАРЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup> Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, 454076 Челябинск, Медгородок-8; e-mail: ngr@chel.surnet.ru; <sup>2</sup> Южно-Уральский государственный университет, кафедра прикладной математики, 454080 Челябинск, пр. Ленина, 76

**Создана математическая модель для оценки иммунологического возраста и определения темпов старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет. Данная модель позволяет выявить пациентов с ускоренным темпом старения иммунной системы на основе определения «иммунологического» возраста, а также использовать ее для последующего мониторинга процесса старения и оценки эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий у лиц с признаками преждевременного старения иммунной системы.**

**Ключевые слова:** иммунная система, темп старения, математическая модель

Процессы старения иммунной системы глубоко исследованы экспериментально. В онтогенезе установлено раннее начало возрастной инволюции центрального органа иммунной системы (тимуса) как у животных, так и у человека. В связи с этим в клинической практике возникает необходимость разработки объективных методов контроля индивидуального темпа старения иммунной системы человека на основе изучения иммунологических показателей крови.

В возрастной физиологии для оценки темпа старения организма и его отдельных систем в настоящее время широко используют анализ таких показателей, как биологический возраст (БВ), который определяют с помощью измерения ряда показателей и сопоставления с популяционной нормой на основе разработанных математических программ [2, 3, 7, 11]. По определению, биологический возраст — это «соответствие индивидуального морфофункционального уровня организма некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и скорость возрастных изменений адаптационных возможностей организма» [3]. Возможна оценка процессов старения на уровне отдельных систем, наиболее поражаемых при заболеваниях, ассоциированных с процессами старения.

Аналогичный подход был использован в настоящей работе для определения иммунологического возраста (ИВ) и оценки темпа старения иммунной системы. Целью работы было создание математической модели для оценки ИВ и определения темпов старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет. Работа опирается на математический аппарат, представленный в целой серии исследований [1, 5, 8–10]. О ее актуальности свидетельствует современный уровень исследований по этой тематике [4, 6, 12–19].

### Материалы и методы

В исследование были включены 103 человека. Критериями включения служили мужской пол, возраст от 31 до 80 лет, исключения — заболевания иммунной системы, острые воспалительные заболевания и обострения хронических болезней, тяжелая соматическая патология, онкопатология, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, психические заболевания.

Иммунологические методы включали:

- определение популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови на основе иммунофенотипирования лимфоцитов с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» (Нижний Новгород);
- изучение уровней иммуноглобулинов А, М, G по G. Mancini и соавт., 1965; циркулирующих иммунокомплексов по В. Гашковой и соавт., 1978;
- определение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С1–С5 (Красильникова А. Р., 1968, Tanaka S. et al., 1986).

По результатам этих исследований в качестве исходных данных для оценки ИВ использованы 22 иммунологических показателя (абсолютные значения) у мужчин пяти возрастных групп от 31 до 80 лет.

Этапы исследования:

- 1) определение средних значений иммунологических показателей, характерных для каждого десятилетия жизни мужчин от 31 до 80 лет с помощью комитета линейных решающих правил, позволяющих

осуществить «распознавание образа» (ИБ) каждого обследуемого;

2) определение темпа старения обследуемого путем сопоставления его ИВ с должным, то есть характерным для данного десятилетия жизни;

3) сравнительная оценка уровней значимости используемых иммунологических показателей при определении «нормальных» средних значений иммунологических показателей для обследуемых разного возраста.

### Математическая модель оценки ИВ

Значения используемых иммунологических показателей у пациентов в пределах каждой возрастной группы имеют существенный разброс, поэтому на содержательном уровне не удастся определить «нормальные» средние значения этих показателей и дать таким нормам содержательную интерпретацию. С учетом этих обстоятельств, единственным источником информации при построении модели, определяющей «нормальные» средние значения иммунологических показателей, остается фактическая измеряемая информация об обследованных пациентах. Таким образом, доступная для построения модели информация имеет вид обучающей выборки:

$$\{(x_{i1}, \dots, x_{iN}), v_i\}, i = 1, \dots, I, n = 1, \dots, N, \quad (1)$$

где  $i = 1, \dots, I$  — номер обследуемого в выборке;  $I = 107$  — количество анализируемых пациентов;  $N = 22$  — количество измеряемых параметров иммунной системы;  $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{iN})$ ,  $i = 1, \dots, I$  — вектор измеряемых параметров иммунной системы  $i$ -го пациента;  $v_i$ ,  $i = 1, \dots, I$  — его календарный возраст.

Пусть также  $y_i$ ,  $i = 1, \dots, I$  — ИВ пациентов,  $f: y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$ ,  $i = 1, \dots, I$  — неизвестная функциональная зависимость, связывающая между собой ИВ обследуемого и значения параметров его иммунной системы.

Воспользуемся следующими предположениями: у пациентов младших возрастных групп чаще должен встречаться низкий ИВ, у пациентов старших возрастных групп — высокий ИВ; пациенты с близкими зна-

чениями измеряемых параметров иммунной системы должны иметь близкие оценки ИВ.

Из-за отсутствия иной информации о понятии ИВ, кроме представленной в обучающей выборке (1), указанные предположения позволяют дать следующее определение: оценка ИВ есть достаточно гладкая аппроксимация зависимости календарного возраста пациентов от значений измеряемых параметров их иммунной системы.

Рассмотрим условный пример. Пусть состояние пациента оценивается не 22, а одним-единственным измеряемым параметром иммунной системы  $x_{i1}$ ,  $i = 1, \dots, I$ . Тогда информация о всех пациентах анализируемой выборки задает множество точек в координатах («значение измеряемого параметра иммунной системы»; календарный возраст пациента). Если бы возраст иммунной системы всех пациентов в точности соответствовал их календарному возрасту, это множество точек принадлежало бы некоторой гладкой функциональной зависимости  $v_i = g(x_{i1})$ , рис. 1, а. В действительности гладкой зависимости не возникает, поскольку пациенты с близкими значениями параметра  $x_{i1}$  могут существенно отличаться по своему календарному возрасту (см. рис. 1, б). Гладкая аппроксимация представленного множества точек — это такая возрастная характеристика пациентов, в рамках которой справедливо приведенное выше утверждение: все пациенты с близкими значениями измеряемого параметра иммунной системы имеют, соответственно, близкий уровень этой возрастной характеристики. Ее и будем называть ИВ.

Реальная ситуация отличается от этого условного примера двумя обстоятельствами:

1) состояние иммунной системы пациентов описывается не 1, а 22 разными измеряемыми показателями, то есть зависимость не имеет наглядного геометрического представления и ее необходимо аппроксимировать в многомерном виде:  $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$ ;

2) описание состояния пациентов в рамках используемых 22 измеряемых показателей не является исчерпывающим: на состояние иммунной системы влияют и другие неизмеряемые и неидентифицированные

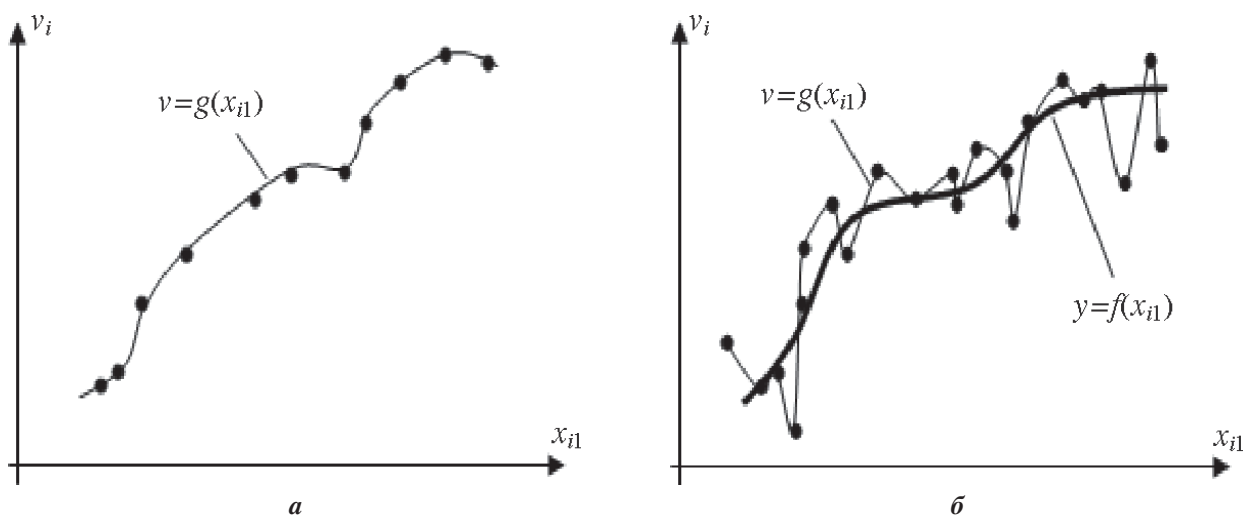


Рис. 1. Исходная информация о пациентах анализируемой выборки — условный одномерный пример (а, б — объяснение в тексте)

факторы, а значения измеряемых показателей, в свою очередь, замаскированы сопутствующими патологиями, которые были отмечены в начале статьи и не могут быть полностью исключены из анализа.

Если первое обстоятельство сохраняет возможность использовать стандартные математические процедуры аппроксимации многомерных зависимостей, то второе существенно усложняет задачу получения аппроксимации. Фактически речь идет о том, что значения показателей  $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{iN})$ ,  $i = 1, \dots, I$  измеряются с погрешностью. В такой ситуации можно без потери общности перейти к следующему предположению: значения измеряемых показателей иммунной системы известны точно, а календарный возраст каждого пациента определяется с погрешностью и известен лишь с точностью до возрастной группы, к которой он принадлежит (рис. 2).

Разработан математический аппарат, основанный на аппроксимации линий уровня функциональной зависимости  $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$  с помощью комитетных решающих правил, который позволяет решать задачу аппроксимации в такой специальной постановке.

Формальная запись математической конструкции, возникающей в результате решения задачи аппроксимации — комитетных решающих правил с логикой большинства, имеет вид:

$$\begin{cases} y < y_k, & \text{если } \sum_{q=1}^Q [a_{q1}^k x_{i1} + \dots + a_{qM}^k x_{iM}] < Q/2; \\ y > y_k, & \text{если } \sum_{q=1}^Q [a_{q1}^k x_{i1} + \dots + a_{qM}^k x_{iM}] > Q/2, \end{cases} \quad (2)$$

где  $x_{im} = b_{m1} x_{i1} + \dots + b_{mN} x_{iN}$ ,  $i = 1, \dots, I$ ,  $m = 1, \dots, M$ ,  $x_{in}' = (x_{in} - x_{ncp}) / \sigma_n$ ,  $i = 1, \dots, I$ ,  $n = 1, \dots, N$  — стандартные нормирующие преобразования [6] для значений параметров иммунной системы;

$x_{ncp}$ ,  $\sigma_n$ ,  $n = 1, \dots, N$  — математическое ожидание и среднеквадратическое отклонение  $n$ -го параметра по выборке;

$K = 5$  — количество анализируемых возрастных групп;

$y_1, y_2, \dots, y_K$  — заранее заданные границы возрастных групп для разделения пациентов по ИВ (аналогично календарному возрасту используют разделение на десятилетия);

$[r] = -1$ , если  $r < 0$ ,  $[r] = 1$ , если  $r > 0$  — пороговая функция;

$\{a_{q1}^k, \dots, a_{qM}^k\}$ ,  $q = 1, \dots, Q$ ,  $k = 1, \dots, K$  — набор параметров модели, задающих комитетное решающее

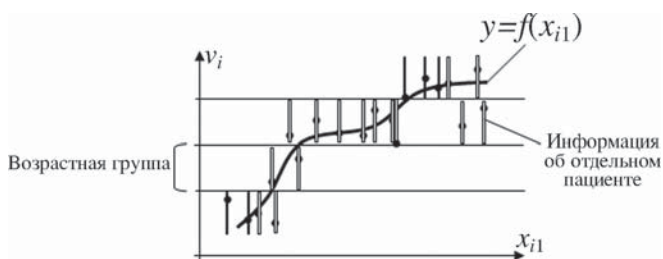


Рис. 2. Исходная информация в задаче аппроксимации функциональной зависимости  $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$ , условный одномерный случай

правило, то есть правило отнесения любого пациента с заданными значениями измеряемых параметров иммунной системы  $(x_{i1}, \dots, x_{iN})$ ,  $i = 1, \dots, I$  к одной из возрастных категорий по ИВ.

При этом значения параметров модели, получаемые в результате решения задачи аппроксимации, обеспечивают выполнение условий:

$$\begin{aligned} & |\{i \in 1, \dots, I: v < v_k \Rightarrow y < y_k\}| \rightarrow \max \\ & \text{по } \{a_{km}\}, k = 1, \dots, K, m = 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (3)$$

где  $|\{\cdot\}|$  — количество элементов множества.

Таким образом, набор значений коэффициентов  $\{b_{mn}\}$ ,  $m = 1, \dots, M$ ,  $n = 1, \dots, N$  и  $\{a_{q1}^k, \dots, a_{qM}^k\}$ ,  $q = 1, \dots, Q$ ,  $k = 1, \dots, K$  полностью определяет модель оценивания ИВ. Результат применения модели — это интервальная оценка ИВ  $y$  вида:  $y_k < y < y_{k+1}$ . (4)

«Нормальные» средние значения иммунологических показателей для каждой возрастной группы, таким образом, задаются неявно: «нормальными» считаются любые значения этих показателей, при которых пациент относится решающими правилами (2) по ИВ к той же возрастной категории, что и по календарному возрасту.

## Результаты и обсуждение

Настоящее исследование проведено на базе лаборатории диагностики и коррекции преждевременного старения Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн. Была разработана программа для ЭВМ «Snake. Система компьютерной оценки биологического возраста иммунной системы человека и прогнозирования темпов ее старения» [1], предназначенная для ведения базы данных о результатах обследований и автоматизации расчетов по оценке ИВ.

В исследование в соответствии с приведенными критериями включения и исключения вошли 103 мужчины, распределение которых по возрасту представлено ниже.

Группа	Возраст, лет	n
1-я	31–40	20
2-я	41–50	36
3-я	51–60	21
4-я	61–70	8
5-я	71–80	18

Напрямую оценить качество работы модели не удастся, так как количественно понятие ИВ определяется в рамках самой модели и нет возможности проверить точность полученных оценок экспертно. Косвенная оценка качества — доля пациентов в анализируемой выборке, для которых значения календарного возраста объясняются значениями

## Уровни значимости измеряемых параметров иммунной системы для оценки иммунологического возраста

Показатель		Значимость, %					Среднее по выборке
		Возраст, лет					
		31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	
1	Кол-во лейкоцитов	0	2	2	8	11	5
2	Кол-во лимфоцитов, %	0	4	0	4	9	3
3	CD3, абс.	4	5	5	6	1	4
4	CD4, абс.	3	2	3	6	4	3
5	CD8, абс.	2	5	3	2	2	3
6	CD22, абс.	10	10	0	4	1	5
7	CD95, абс.	6	0	16	6	4	6
8	CD25, абс.	3	7	4	4	1	4
9	CD16, абс.	10	7	2	8	4	6
10	ИКО166, абс.	4	1	0	1	6	2
11	IgA	8	6	8	3	13	8
12	IgM	2	3	18	9	2	7
13	IG	5	2	6	0	12	5
14	CH50	12	8	9	4	1	7
15	C1	4	0	2	4	5	3
16	C2	7	1	3	1	1	3
17	C3	0	1	2	1	1	1
18	C4	0	0	2	4	1	2
19	C5	2	12	1	4	0	4
20	ЦИК	10	15	2	8	11	9
21	Размеры ЦИК	3	8	9	7	11	8
22	Апоптоз, абс.	4	1	1	8	0	3

Примечание. ЦИК — циркулирующие иммунокомплексы

иммунологических показателей, — составила 74 % от общего числа обследуемых (доля пациентов, которые попали в одну и ту же возрастную группу по календарному и иммунологическому возрасту).

Уровни значимости разных параметров иммунной системы оцениваются по значениям параметров модели  $\{b_{mn}\}$ ,  $m=1, \dots, M$ ,  $n=1, \dots, N$  и  $\{a_{qk}^k, \dots, a_{qm}^k\}$ ,  $q=1, \dots, Q$ ,  $k=1, \dots, K$ . В таблице для каждой возрастной группы и в среднем по выборке указаны уровни, полученные оценкой уровней значимости для использованного набора из 22 параметров.

### Выводы

Таким образом, разработанная математическая модель позволяет определить темп старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет, выявить пациентов с ускоренным темпом старения иммунной системы на основе определения ИВ и исполь-

зовать модель для последующего мониторинга процесса старения.

### Литература

- Аршинов А. В., Кочеткова Н. Г., Ширяев В. И. и др. Snake. Система компьютерной оценки биологического возраста иммунной системы человека и прогнозирования темпов ее старения: Свид. о регистрации программы для ЭВМ № 2006612651.—27.07.2006.
- Белозёрова Л. М. Метод определения биологического возраста по работоспособности // Клин. геронтол. 1988. № 2. С. 34–38.
- Белозёрова Л. М. Алгоритм создания методов определения биологического возраста человека // Эстетическая медицина. 2006. Т. 5. № 2. С. 199–204.
- Белый Ю. Н., Кислов В. Я., Кислов В. В., Колесов В. В. Элементы биоуправления: системный подход при диагностике и коррекции функционального состояния организма человека // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2003. № 10. С. 21–38.
- Блинов А. Б., Кувшинов Б. М., Челядин А. С., Ширяев В. И. Метод многокритериального ранжирования предпочтительных в разнородных условиях // Вестн. компют. и информ. технологий. 2007. № 4. С. 27–39.
- Гриценко В. И., Алеев Л. С., Котова А. Б. и др. Кибернетика и биомедицина: состояние и проблемы развития // Кибернетика и системный анализ. 2003. № 4. С. 181–188.

7. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии. М.: УРСС, 2002.
8. Кувшинов Б. М., Шапошник И. И., Ширяев В. И., Ширяев О. В. Использование комитетов в задачах распознавания образов с неточными экспертными оценками // Изв. РАН. Теория и системы управления. 2002. № 5. С. 87–94.
9. Кувшинов Б. М., Ширяев О. В., Богданов Д. В. и др. Система классификации многопараметрических объектов для задач распознавания образов с неточной априорной информацией // Информ. технологии. 2001. № 11. С. 37–43.
10. Кувшинов Б. М., Ширяев О. В., Шапошник И. И. Система диагностики заболеваний методами распознавания образов и классификации в  $n$ -мерном пространстве // Информ. технологии. 2000. № 6. С. 43–47.
11. Мещанинов В. Н., Гаврилов И. В. Методика определения биологического возраста человека: Инф. письмо. Екатеринбург, 1995.
12. Миронкина Ю. Н., Бобров А. Ф. Информационная технология статистического синтеза критериев и алгоритмов оценки функционального состояния человека в прикладных медико-биологических исследованиях // Информ. технологии. 1998. № 3. С. 41–47.
13. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 149–165.
14. Ногин В. Д. Принятие решений в многокритериальной среде: количественный подход. М.: Физматлит, 2005.
15. Суворов Н. Б. Информационная составляющая в биоправлении функциональным состоянием человека // Информационно-управляющие системы. 2002. № 1. С. 57–64.
16. Халявкин А. В., Яшин А. И. Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. Биологические предпосылки // Проблемы управления. 2004. № 4. С. 57–61.
17. Aspinall R. Longevity and the immune response // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 273–278.
18. Khachai M. Yu., Mazurov V. D., Rybin A. I. Committee constructions for solving problems of selection, diagnostics, and prediction // Proc. Steklov Institute Math. 2002. № 1. P. 67–101.
19. Penna T. J. P. A bit-string model for biological aging // J. Stat. Physics. 1995. Vol. 78. P. 1629–1633.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 570–574

*N. G. Kochetkova<sup>1</sup>, V. I. Shiryaiev<sup>2</sup>, B. M. Kuvshinov<sup>2</sup>, A. V. Arshinov<sup>2</sup>*

#### THE MATHEMATICAL MODEL FOR IMMUNOLOGICAL AGING RATE EVALUATION

<sup>1</sup> Regional clinic therapeutic hospital for war veterans, Medgorodok-8, Chelyabinsk 454076;  
e-mail: ngp@chel.surnet.ru; <sup>2</sup> South-Ural State University, 76 pr. Lenina, Chelyabinsk 454080, Russia

The mathematical model was created to evaluate the immunological age and immunological aging rate in men between 31 and 81. This model enables to evaluate the immunity aging rate among men of this age, diagnose the patients with the increased aging rate by determining their immunological age, and use it for the follow-up monitoring of the aging process and evaluation of the therapeutic and rehabilitation treatment efficiency for this group of people.

**Key words:** *immune system, aging rate, mathematical model*