



# Оценка биологического возраста с помощью клинических маркеров старения у пациентов с ожирением и здоровых лиц

А.Е. Веряскина<sup>1,3</sup>✉, М.И. Кривоносов<sup>2</sup>, Л.В. Мачехина<sup>3</sup>, А.В. Потехина<sup>4</sup>, Т.И. Дэпиу<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Институт превентивной медицины, Hadassah Medical Moscow, группа компаний Медскан, Москва, Россия

✉ arina.ver.15@mail.ru

## Аннотация

Ожирение и старение являются глобальными проблемами современности. Оба процесса характеризуются хроническим вялотекущим воспалением, которое способствует более раннему дебюту возрастных заболеваний и снижению продолжительности жизни. Это обуславливает важность изучения механизмов старения у лиц с ожирением и возможных геропротекторных мер.

**Цель.** Изучение корреляции ожирения с показателями биологического возраста у лиц среднего возраста.

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование выполнено на базе клиники Hadassah Medical Moscow в период с января по май 2025 г. В исследование включены 66 пациентов. Анализ анамнестических, антропометрических и лабораторных данных, а также расчет биологического возраста произведен для пациентов с ожирением 1–2-й степени (1-я группа) и контрольной группы (2-я группа). Отдельно проведен анализ динамики изменения биологического возраста на фоне похудения для лиц с ожирением 1–2-й степени в анамнезе (серия клинических случаев). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы MedCalc, версия 23.1.7. Порог значимости  $p$ -value равен 0,05 для приводимых в статье значений.

**Результаты.** Выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь биологического возраста с хронологическим ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,82$ ). Биологический возраст оказался значимо выше в группе с ожирением ( $p = 0,0098$ ) по сравнению с контрольной группой. Дельта ( $\Delta$ ) возраста меньше в 1-й группе по сравнению со 2-й ( $p = 0,0003$ ). Выявлена значимая обратная корреляция  $\Delta$  возраста с уровнем инсулина ( $r = -0,3859$ ;  $p = 0,0036$ ), индексом НОМА ( $r = -0,4291$ ;  $p = 0,0011$ ) и индексом массы тела ( $r = -0,4886$ ;  $p < 0,0001$ ). Отдельно выявлено значимое снижение биологического возраста на фоне похудения в рассмотренных клинических случаях.

**Заключение.** В ходе исследования удалось выявить более высокие значения биологического возраста в группе с ожирением по сравнению с группой контроля; при похудении выявлено значимое снижение биологического возраста.

**Ключевые слова:** биологический возраст, старение, ожирение, жировая ткань, инфламэйджинг.

**Для цитирования:** Веряскина А.Е., Кривоносов М.И., Мачехина Л.В., Потехина А.В., Дэпиу Т.И. Оценка биологического возраста с помощью клинических маркеров старения у пациентов с ожирением и здоровых лиц. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 64–72. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00695

## Calculation of biological age using clinical markers of aging in obese and healthy individuals

Arina E. Veriaskina<sup>1,3</sup>✉, Mikhail I. Krivonosov<sup>2</sup>, Lubov V. Machekhina<sup>2</sup>, Alexandra V. Potekhina<sup>4</sup>, Tatiana I. Depiui<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow, Medscan Group of Companies, Moscow, Russia

✉ arina.ver.15@mail.ru

## Abstract

Obesity and aging are global healthcare problems in the modern world. Both processes are characterized by chronic low-grade inflammation, which contributes to an earlier onset of age-related diseases and a decrease in life expectancy. This determines the importance of studying the mechanisms of aging in obese individuals and possible geroprotective measures.

**Aim.** To evaluate the correlation of obesity with changes in biological age in middle-aged people

**Materials and methods.** The retrospective study was conducted at the Hadassah Medical Moscow clinic in the period from January to May 2025. The analysis of anamnestic, anthropometric and laboratory data, as well as the calculation of biological age was performed for patients with class I–II obesity (group 1), control group (group 2). An analysis of the dynamics of changes in biological age on the background of weight loss for obese people with a history of I–II classes (series of clinical cases) was carried out separately. Statistical data processing was performed using the MedCalc program, version 23.1.7. The threshold of significance of the  $p$ -value values given in the article is 0.05.

**Results.** The study included 66 participants, which were divided into three groups. According to the statistical analysis, a statistically significant direct relationship of chronological and biological age ( $p < 0.0001$ ;  $r = 0.82$ ). The biological age was significantly higher in the obese group ( $p = 0.0098$ ), compared with the control group.  $\Delta$  age is lower in group 1 compared to group 2 ( $p = 0.0003$ ). There was a significant inverse correlation of age with insulin ( $r = -0.3859$ ;  $p = 0.0036$ ), HOMA index ( $r = -0.4291$ ;  $p = 0.0011$ ) and BMI ( $r = -0.4886$ ;  $p < 0.0001$ ). Separately, a significant decrease in biological age was revealed against the background of weight loss in the considered clinical cases.

**Conclusion.** During the study, it was possible to identify higher values of biological age in the obese group, compared with the control group; with weight loss, a significant decrease in biological age was revealed.

**Keywords:** biological age, aging, obesity, adipose tissue, inflammaging.

**For citation:** Veriaskina A.E., Krivonosov M.I., Machekhina L.V., Potekhina A.V., Depiui T.I. Calculation of biological age using clinical markers of aging in obese and healthy individuals. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 64–72 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00695

## Введение

Ожирение и старение являются глобальными проблемами современности. К 2050 г. ожидается увеличение числа пожилых людей (старше 65 лет) в два раза по сравнению с 2010 г., что составит 83 млн человек (21% населения) [1], а число лиц с ожирением, по прогнозам, удвоится уже к 2030 г. и составит 1,025 млрд человек (17,5% населения) [2]. В основе обоих процессов лежит хроническое вялотекущее системное воспаление — инфламэйджинг, которое способствует развитию многих возраст-ассоциированных состояний. В настоящее время ожирение рассматривается как модель ускоренного старения, в соответствии с которой пациентам с избытком жировой ткани свойственны меньшая длина теломер, более высокие уровни воспаления и повышение возраста метаболической системы [3]. При этом пациенты с ожирением подвержены повышенному риску развития различных сопутствующих патологий, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), саркопении, сахарного диабета и т.д. [4]. Несмотря на развитие медицины и увеличение средней продолжительности жизни, на данном этапе возможности продления здорового периода жизни ограничены. Это ведет к увеличению числа лет, которые пациент с ожирением проживает со сниженным качеством жизни [5].

Все это делает изучение процессов старения, в частности у пациентов с избыточной массой тела, особенно актуальной проблемой, требующей пристального внимания. Однако хронологический возраст не в полной мере отражает старение организма, отдельных его тканей и органов, так как не учитывает влияние индивидуальных факторов, связанных с образом жизни и генетикой [6]. Поэтому для количественной оценки значимости воздействия внешних и внутренних факторов на старение организма используются различные модели определения биологического возраста.

Биологический возраст представляет собой динамический показатель, отражающий состояние функциональных резервов организма. Он рассчитывается на основе совокупности биомаркеров, в высокой степени коррелирующих с процессом старения. Одним из главных преимуществ биологического возраста над хронологическим является его возможность меняться под воздействием различных факторов, что позволяет оценивать влияние тех или иных мер на темпы старения [7].

Одними из ключевых моделей определения биологического возраста являются эпигенетические калькуляторы, которые основываются на метилировании ДНК в определенных цитозин-фосфат-гуаниновых сайтах (CpG-сайтах) [4]. PhenoAge является эпигенетическим калькулятором второго поколения, который превосходит предыдущие модели по способности предсказывать риск развития возраст-ассоциированных заболеваний

(например, сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, метаболических и т.д.), а также смертность от всех причин. Основная задача данного калькулятора состоит в определении вероятности смерти от любых причин в течение следующих 10 лет, выраженной в значениях биологического возраста, на основании данных анализов крови [6]. Данный калькулятор был создан на основе наиболее значимых клинических маркеров, связанных со смертностью и коморбидностью, которые затем при помощи регрессионного анализа были сопоставлены с данными метилирования ДНК. В дальнейшем PhenoAge был протестирован в многочисленных исследованиях у пациентов с различными заболеваниями, включая ожирение [4, 8, 9]. Расчет биологического возраста осуществляется на основе 9 маркеров из общего и клинического анализа крови, что делает его использование простым и доступным [6].

В настоящем исследовании планируется оценить влияние ожирения на биологический возраст с применением калькулятора PhenoAge. Это позволит косвенно определить взаимосвязь между избыточным накоплением жировой ткани и скоростью старения. Полученные результаты могут представлять интерес как для научного сообщества, так и для пациентов, наглядно демонстрируя значимость снижения массы тела.

**Цель** нашего исследования состоит в изучении корреляции ожирения с показателями биологического возраста у лиц среднего возраста.

## Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование было проведено на базе клиники Hadassah Medical Moscow в период с января по май 2025 г.

В исследование включены 66 пациентов с ожирением и с нормальной массой тела.

**Критерии включения:**

- 1) возраст 40–60 лет;
- 2) 1-я группа: пациенты с ожирением 1–2-й степени [индекс массы тела (ИМТ) 30–39,9 кг/м<sup>2</sup>];
- 3) 2-я группа (контрольная): пациенты без метаболических нарушений, без ожирения в анамнезе (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>);
- 4) серия клинических случаев: пациенты, имеющие в анамнезе ожирение 1–2-й степени (ИМТ 30–39,9 кг/м<sup>2</sup>), которые снизили массу тела до нормальной/избыточной (ИМТ 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup>).

**Критерии исключения:** наличие острого заболевания/состояния, обострения хронического заболевания или хирургического вмешательства в течение последнего месяца до сдачи анализов, в том числе простудных заболеваний. Тяжелые формы хронических неинфекционных заболеваний: жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), снижение

фракции выброса менее 40%, ишемическая болезнь сердца III–IV ФК, хроническая болезнь почек С4–С5, системные заболевания соединительной ткани, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью 1-й степени и более, бронхиальная астма, требующая терапии глюкокортикостероидами, остеоартроз IV ФК, артериальная гипертензия 3-й степени, III стадии, а также задокументированные острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Сахарный диабет 1-го, 2-го типа. Наличие инфекционных заболеваний (гепатит С, гепатит В, включая носительство HBsAg, ВИЧ-инфекция) по данным анамнеза и/или медицинской документации. Онкологические заболевания, выявленные на момент обследования или присутствующие в анамнезе. Отсутствие ремиссии онкологического заболевания или поддерживающая противоопухолевая терапия давностью менее 3 лет до включения в исследование. Беременность, период грудного вскармливания. Лекарственно-индуцированные метаболические нарушения, ожирение 3-й степени (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>), морбидное ожирение. Любые другие факторы, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать включению участника в исследование.

Отбор пациентов осуществлялся на основе антропометрических данных (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и данных анамнеза. Исследовалось наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, НАЖБП, гиперурикемии, периферического атеросклероза. Также для комплексной оценки состояния пациентов использовались следующие параметры: курение, уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), общего холестерина (ммоль/л), гликированного гемоглобина (%), инсулина (мкЕд/мл), индекс НОМА, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ; Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; Ед/л). Проведен анализ распространенности наиболее частых заболеваний в обеих группах.

Для расчета биологического возраста использовались следующие параметры: альбумин (г/л), креатинин (мкмоль/л), глюкоза (ммоль/л), С-реактивный белок (СРБ; мг/л), лимфоциты (%), средний объем эритроцита (MCV; фл), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV; %), щелочная фосфатаза (Ед/л), количество лейкоцитов (WBC; 10<sup>9</sup>/л). Сам расчет биологического возраста в группах пациентов производился при помощи калькулятора биологического возраста PhenoAge [6], адаптированного под российскую популяцию сотрудниками ННГУ им. Н.И. Лобачевского [10].

Все лабораторные параметры считались в лаборатории Nadassah Medical Moscow.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы MedCalc, версия 23.1.7. На первом этапе проведен анализ данных методами описательной статистики. Для проверки выборок на отклонение от нормального распределения использовался критерий Шапиро–Уилка, в соответствии с которым выбирались параметрические или непараметрические методы. При соответствии нормальному распределению использовался двусторонний t-тест, данные описывались с помо-

щью среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения (M±SD). При несоответствии применялся критерий Манна–Уитни, данные описывались как медиана и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Также использовался корреляционный анализ Пирсона. Критерий Манна–Уитни применялся в подгруппах по полу ввиду малочисленности. Порог значимости для приводимых в статье значений *p*-value равен 0,05.

## Результаты

В основное исследование включены 64 пациента (женщины – 51,56%, мужчины – 48,44%), разделенных на две группы (34 и 30 человек), общая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

В 1-й группе выявлена повышенная частота артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии и стеатогепатита. Более частое поражение печени в группе ожирения подтверждается и более высокими значениями АЛТ. При этом распространенность курения, периферического атеросклероза между группами статистически значимо не различается.

В 1-й группе также наблюдаются более высокие уровни инсулина и СРБ, несмотря на то что их медианные значения находятся в пределах референсных интервалов. В то же время индекс НОМА в 1-й группе не только выше, чем в контрольной группе, но и превышает верхнюю границу нормы (2,7). Уровни гликированного гемоглобина, щелочной фосфатазы, АСТ, креатинина, ЛПНП значимо не различаются между выборками.

Таким образом, в 1-й группе относительно здоровых людей с ожирением наблюдается повышенная частота нарушений углеводного и липидного обмена, а также скрытая инсулинорезистентность при отсутствии манифестированного сахарного диабета.

При расчете биологического возраста была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь с хронологическим возрастом ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,82$ ). Биологический возраст оказался значимо выше в 1-й группе ( $p = 0,0098$ ) по сравнению со 2-й группой (рис. 1, табл. 2).

Также в ходе анализа использовался показатель дельты возраста ( $\Delta$  возраста), который обозначал разницу между хронологическим и биологическим возрастом, для сравнения изменения биологического возраста относительно хронологического. Данный показатель оказался меньше в 1-й группе ( $p = 0,0003$ ), что говорит о более высоком биологическом возрасте у пациентов с ожирением. При изолированном анализе по полу более значимые различия между группами обнаружены среди мужчин (см. табл. 2).

Помимо этого, была выявлена значимая обратная корреляция  $\Delta$  возраста с инсулином ( $r = -0,3859$ ;  $p = 0,0036$ ), индексом НОМА ( $r = -0,4291$ ;  $p = 0,0011$ ) и ИМТ ( $r = -0,4886$ ;  $p < 0,0001$ ). Данные корреляции проиллюстрированы на рис. 3–5. Это означает, что рост перечисленных показателей ассоциирован с увеличением биологического возраста относительно хронологического, и косвенно свидетельствует об ускорении старения.

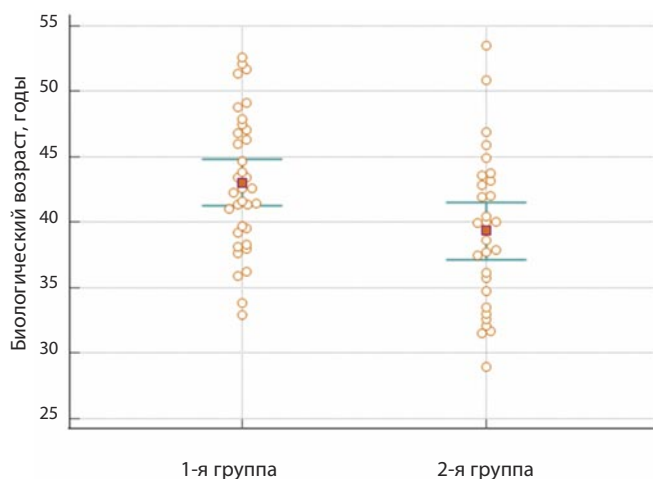
**Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп**  
Table 1. General characteristics of the studied groups

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=30)	p-value
Возраст, годы, M±SD	47,79±4,16	46,97±5,11	0,4785
Число женщин, n (%)	18 (52,9)	15 (50)	0,8157
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	33,13±2,47	22,6±1,71	<0,0001
Курение активное, n (%)	7 (23,3)	5 (22,7)	0,9488
Курение в анамнезе, n (%)	2 (6,7)	2 (9,1)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
артериальная гипертензия	19 (55,9)	0	<b>&lt;0,0001</b>
периферический атеросклероз	15 (44,1)	8 (26,7)	0,1497
гиперурикемия	16 (47,1)	2 (6,7)	<b>0,0004</b>
дислипидемия	29 (85,3)	8 (26,7)	<b>&lt;0,0001</b>
стеатогепат	18 (52,9)	2 (6,7)	<b>0,0001</b>
Лабораторные параметры:			
АЛТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,95 [19,20; 37,10]	16,95 [12,50; 19,80]	<b>0,0007</b>
АСТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,15 [16,90; 26,60]	17,95 [16,70; 20,90]	0,0587
щелочная фосфатаза, Ед/л, M±SD	68,15±15,43	61,23±13,00	0,059
ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,78±0,89	3,71±0,91	0,7396
индекс НОМА, M±SD	2,9±1,18	1,05±0,56	<b>&lt;0,0001</b>
глюкоза, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,42 [4,94; 5,62]	5,11 [4,87; 5,44]	0,1185
гликированный гемоглобин, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,50 [5,30; 5,80]	5,30 [5,1; 5,6]	0,2484
инсулин, мкЕд/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,45 [8,80; 14,80]	4,60 [3,20; 6,40]	<b>&lt;0,0001</b>
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,80 [1,00; 2,80]	0,65 [0,40; 0,90]	<b>&lt;0,0001</b>

Примечание. Жирным выделены значения p-value, свидетельствующие о наличии статистически значимой динамики показателей.

**Рис. 1. Биологический возраст (BioAge) значительно выше в группе с ожирением (1-я группа) по сравнению с контрольной группой (2-я группа; p=0,0098).**

Fig. 1. Biological age (BioAge) is significantly higher in the group with obesity (group 1) compared to the control group (group 2), p=0.0098.



**Таблица 2. Соотношение биологического и хронологического возраста**

Table 2. Relationship between biological and chronological age

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value
Все пациенты			
Число пациентов	34	30	
Биологический возраст	43,04±5,21	39,37±5,87	<b>0,0098</b>
Δ возраста	4,76±3,13	7,59±2,78	<b>0,0003</b>
Мужчины			
Число пациентов	16	15	
Биологический возраст	44,09±4,58	38,95±6,10	<b>0,0125</b>
Δ возраста	4,59±2,94	8,11±3,12	<b>0,0031</b>
Женщины			
Число пациентов	18	15	
Биологический возраст	42,15±5,65	39,80±5,82	0,2433
Δ возраста	4,90±3,35	7,07±2,37	<b>0,0423</b>

Примечание. Данные представлены в виде M±SD. Жирным шрифтом выделены значения p-value, свидетельствующие о наличии статистически значимой динамики показателей.

### Разбор клинических случаев

В дополнение к основному исследованию для наглядной демонстрации взаимосвязи похудения и изменения биологического возраста было проанализировано два клинических случая – по одному для каждого пола.

### Клинический случай № 1

Пол: женский.

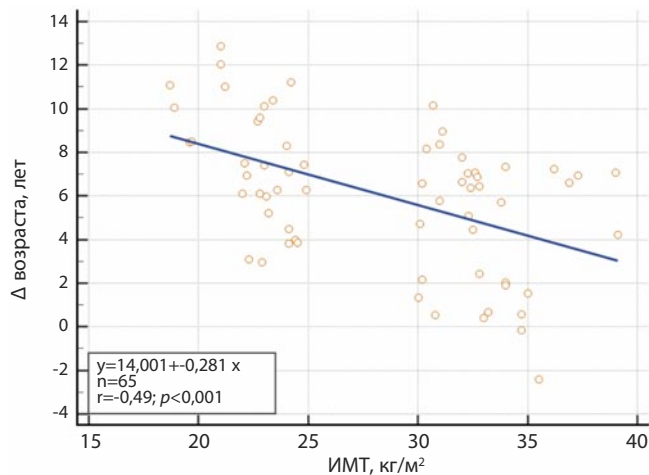
Возраст: 48–50 лет.

Вредные привычки: отрицает.

Основное заболевание: ожирение 2-й степени.

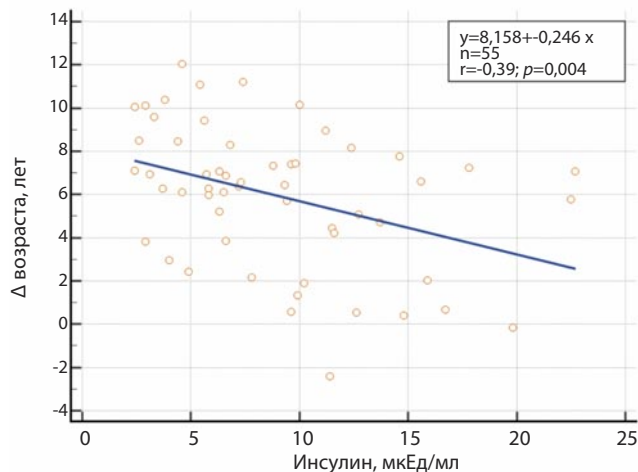
**Рис. 2. Корреляция  $\Delta$  возраста с ИМТ среди всех участников ( $r=-0,4886$ ;  $p<0,0001$ ).**

Fig. 2. Correlation of age  $\Delta$  with BMI in all subjects ( $r=-0.4886$ ;  $p<0.0001$ ).



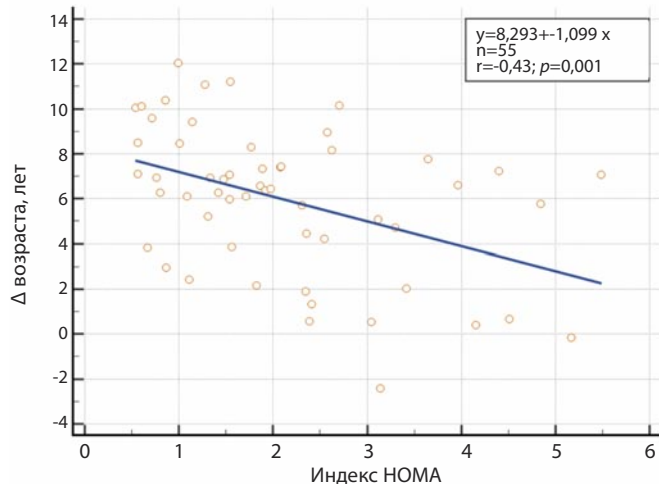
**Рис. 3. Корреляция  $\Delta$  возраста с уровнем инсулина среди всех участников ( $r=-0,3859$ ;  $p=0,0036$ ).**

Fig. 3. Correlation of age  $\Delta$  with insulin in all subjects ( $r=-0.3859$ ;  $p=0.0036$ ).



**Рис. 4. Корреляция  $\Delta$  возраста с индексом НОМА среди всех участников ( $r=-0,4291$ ;  $p=0,0011$ ).**

Fig. 4. Correlation of age  $\Delta$  with HOMA index in all subjects ( $r=-0.4291$ ;  $p=0.0011$ ).



Сопутствующие заболевания: инсулинорезистентность, НАЖБП.

**Анамнез заболевания.** В детском и подростковом возрасте пациентка не отмечала проблем с лишним весом, и до 30 лет масса тела оставалась стабильной, в пределах 65–70 кг при росте 179 см. Однако с 35 лет начался постепенный набор массы тела, который ускорился после 40 лет, к этому возрасту масса тела составила 85 кг (ИМТ 26,5 кг/м<sup>2</sup>). После отказа от курения в 42 года произошел резкий подъем массы тела – на 30 кг за 2 года, и к 44 годам масса тела достигла 115 кг (ИМТ 35,9).

Первое обращение в клинику Hadassah Medical состоялось в ноябре 2022 г., когда масса тела составляла 121,2 кг, что послужило основанием для выставления диагноза «ожирение 2-й степени». Тогда же была начата терапия лираглутидом, которая продолжалась 3 мес с положительным эффектом, но была преждевременно завершена на фоне новой коронавирусной инфекции.

Следующее обращение к эндокринологу состоялось в январе 2024 г., когда на основании жалоб и анамнеза было принято решение о лапароскопической продольной резекции желудка. Послеоперационный период проходил без осложнений. За следующие 2 мес, к марту 2024 г., масса тела снизилась со 125 до 102,5 кг. В ходе дальнейшей динамики к июню 2024 г. масса тела составляла уже 89 кг (ИМТ 27,8 кг/м<sup>2</sup>), что позволило снять диагноз ожирения.

В ходе снижения массы тела пациентка регулярно сдавала анализы крови и проходила check-up программы, что позволило отслеживать изменения параметров, необходимых для определения биологического возраста (рис. 5).

В процессе снижения массы тела, определяемого по ИМТ, у пациентки наблюдался рост  $\Delta$  возраста, свидетельствующий о снижении биологического возраста относительно хронологического.

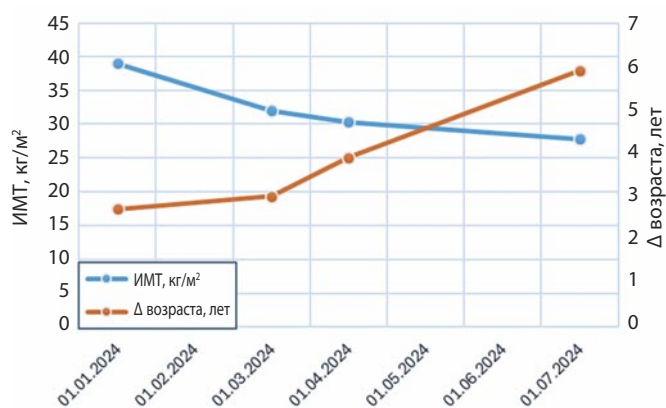
### Клинический случай №2

Пол: мужской.

Возраст: 55–56 лет.

**Рис. 5. Клинический случай № 1. Динамика изменения  $\Delta$  возраста (лет) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>).**

Fig. 5. Dynamic changes in age  $\Delta$  (years) and BMI (kg/m<sup>2</sup>), clinical case No. 1.



Вредные привычки: курение (индекс курильщика 3,75); употребление алкоголя несколько раз в неделю (виски, красное вино).

Основное заболевание – ожирение 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: дислипидемия, инсулинорезистентность, НАЖБП, хронический поверхностный гастрит (анализ на *H. pylori* отрицательный).

**Анамнез заболевания.** Масса тела пациента в молодости (18–20 лет) составляла 67 кг и долгое время оставалась стабильной. Значительная прибавка массы тела началась с 49 лет, на фоне значительного снижения физической активности после аварии, она увеличилась с 90 до 115 кг.

В 2020 г. было начато лечение препаратом лираглутида в дозе 3,0 мг, на фоне которого за год удалось добиться положительной динамики в виде похудения на 12 кг.

Однако в последующие годы пациент не придерживался принципов рационального питания, а уровень физической активности оставался низким, что привело к повторному набору массы тела.

В июле 2023 г. масса тела составил 119 кг. В связи с этим была назначена терапия препаратом семаглутида в дозе 0,25 мг в течение 4 нед, затем 0,5 мг в течение 4 нед, далее – 1,0 мг. С апреля 2024 г. доза семаглутида увеличена до 1,5 мг. Пациент удовлетворительно переносил лечение данным препаратом, побочные эффекты отсутствовали. На фоне лечения удалось снизить массу тела на 24 кг.

В ходе динамического наблюдения в период активного снижения массы тела, с июня по октябрь 2023 г., были собраны необходимые данные об изменении биологического возраста относительно хронологического, которые представлены на рис. 6.

В результате рассмотрения двух клинических случаев было обнаружено значимое увеличение разницы между хронологическим и биологическим возрастом в сторону снижения последнего. Это наглядно демонстрирует, как потеря массы тела у людей с ожирением способствует замедлению биологического старения организма.

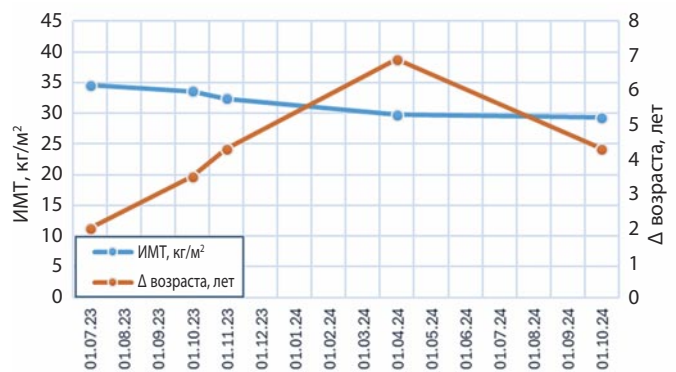
Полученные данные коррелируют с результатами другого исследования, в котором также удалось получить небольшое снижение эпигенетического возраста в группе лиц с ожирением уже за 12 нед похудения. Эпигенетический возраст определялся с использованием трех калькуляторов биологического возраста на основе данных метилирования ДНК [9].

## Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено изучение связи ожирения 1–2-й степени с биологическим возрастом у лиц среднего возраста в российской популяции. Для оценки биологического возраста использовалась модель PhenoAge, которая показала статистически значимое увеличение биологического возраста у лиц с избыточной массой тела как в абсолютных значениях, так и относительно хронологического возраста в виде показателя  $\Delta$  возраста. Результаты данного исследова-

**Рис. 6. Клинический случай № 2. Динамика изменения  $\Delta$  возраста (лет) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>).**

Fig. 6. Dynamic changes in age  $\Delta$  (years) and BMI (kg/m<sup>2</sup>), clinical case No. 2.



ния показали увеличение риска смертности среди пациентов с ожирением в течение 10 лет по сравнению с контрольной группой. При отдельном гендерном анализе разница между хронологическим и биологическим возрастом оказалась больше у мужчин. Кроме того, была выявлена значимая обратная корреляция  $\Delta$  возраста с инсулином, индексом НОМА и ИМТ, т.е. показано влияние данных показателей на ускорение темпа старения. Исследование имеет важное значение для определения биологического возраста в российской популяции и установления его взаимосвязей с различными факторами.

Полученные нами данные о негативном влиянии ожирения на скорость старения подтверждаются результатами других исследований. Так, в исследовании, включавшем 183 жителя Финляндии в возрасте 40–49 лет, также была выявлена значимая обратная корреляция между ИМТ и  $\Delta$  возраста, представляющей разницу между хронологическим и биологическим возрастом ( $r = -0,281$ ;  $p = 0,0001$ ). Несмотря на использование отличной модели калькулятора биологического возраста и увеличенный размер выборки, данное исследование также указывает на ускорение старения у лиц среднего возраста на фоне ожирения [11]. Также в данном исследовании приняли участие молодые (15–24 лет) и пожилые (90 лет) добровольцы. Интересно, что при определении биологического возраста у пожилых  $\Delta$  возраста была значительно выше ( $13,71 \pm 6,17$ ), чем у участников среднего ( $0,6 \pm 3,70$ ) и молодого ( $1,74 \pm 2,96$ ) возраста. Эти данные могут свидетельствовать о наиболее оптимальном применении калькуляторов биологического возраста до пожилого возраста для получения более точных значений.

В другом исследовании была показана не только корреляция, но и значимая причинно-следственная связь между ИМТ и ускоренным темпом старения по модели PhenoAge (отношение шансов 1,682; 95% ДИ 1,290–2,192,  $p = 1,22 \times 10^{-4}$ ). Анализ проводился на данных крупных европейских датасетов с использованием метода обратного взвешивания по дисперсии. При этом наибольшая зависимость была выявлена между обхватом талии, скорректированным на ИМТ, и увеличением

PhenoAge (отношение шансов 2,099; 95% ДИ 1,248–3,531;  $p = 0,005$ ). Также, несмотря на то что исследование проводилось с использованием нескольких моделей определения биологического возраста, PhenoAge показала наибольшую чувствительность к метаболическим нарушениям за счет использования клинических маркеров, что подтверждает необходимость грамотного подбора калькулятора биологического возраста в зависимости от статуса пациента [4]. Любопытно, что у лиц с ожирением происходит метилирование генов, задействованных в липидном обмене (*ABCG1*, *SREBF1* и *NOD2*), что может объяснять дисрегуляцию данной области метаболизма [8].

В альтернативных работах биологический возраст оценивался с использованием эпигенетического калькулятора Хорвата на образцах печени ( $n=141$ ), крови ( $n=274$ ), жировой ткани ( $n=726$ ) и скелетных мышц ( $n=74$ ), полученных от 1215 людей. В результате было выявлено, что биологический возраст печени увеличивается на 3,3 года при повышении ИМТ на каждые 10 кг/м<sup>2</sup>. Однако при анализе образцов крови связь биологического возраста с ИМТ была выявлена только для одного из трех использованных датасетов ( $r=0,26$ ;  $p=0,012$ ) [12]. Полученные результаты могут быть обусловлены более низкой чувствительностью данного калькулятора при анализе образцов тканей с метаболическими нарушениями. Кроме того, свою роль могла сыграть и более высокая уязвимость клеток печени к повреждающему действию ожирения по сравнению с клетками кровеносной системы. Так, и в нашем исследовании у лиц с ожирением были получены значительно более высокие значения АЛТ, косвенно свидетельствующие о повреждении печени.

Таким образом, результаты нашего исследования коррелируют с результатами других исследований, что подтверждает их значимость. Однако полученные в ходе работы показатели биологического возраста оказались в большинстве случаев ниже хронологического, что в меньшей степени отмечено в других исследованиях. Вероятно, это связано с тем, что нами использовался единственный доступный калькулятор биологического возраста, который был создан на основе данных другой популяции. Известно, что калькуляторы, построенные на распространенных в клинической практике параметрах общего и биохимического анализа крови, обладают сниженной чувствительностью при использовании на популяции, отличной от той, на которой формировали «референсные значения» [13]. Это обуславливает необходимость адаптации калькуляторов перед использованием на иных популяционных группах. В связи с этим нами предлагается использование не абсолютных, а относительных значений биологического возраста ( $\Delta$  возраста) для оценки рисков смертности в течение 10 лет между группами.

В дополнение к этому в нашем исследовании при раздельном гендерном анализе связь ожирения с увеличением биологического возраста в большей степени проявилась у мужчин. Наши данные соотносятся и с ре-

зультатами другого исследования, где была показана прямая корреляция ИМТ и биологического возраста, обладающая большей силой у мужчин (стандартизованный коэффициент  $\beta=0,35$ ;  $p<0,001$ ) по сравнению с женщинами ( $\beta=0,13$ ;  $p=0,002$ ). Данное исследование проводилось у 290 добровольцев (средний возраст – 27,39 года) при использовании аналогичной модели PhenoAge [6]. Полученные гендерные различия могут быть обусловлены превалированием разных типов ожирения у полов. Так, у мужчин преобладает абдоминальное ожирение, которое в большей степени ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, дислипидемии, сахарного диабета, а также с более высокой смертностью [1]. В то же время у женщин чаще встречается подкожное отложение жировой ткани, которое имеет менее выраженные негативные последствия для здоровья [14].

Помимо этого, более сильная корреляция ИМТ с увеличением биологического возраста у мужчин может быть связана с ускоренными темпами старения у последних. Исследование Грегори Ханума, создателя одних из первых эпигенетических часов, показало, что метилирование сайтов ДНК, ассоциированное со старением, у мужчин происходит примерно на 4% быстрее, чем у женщин [15]. Таким образом, повышение ИМТ обладает более негативным эффектом для мужчин, обуславливая тем самым необходимость более пристального внимания к теме мужского ожирения.

До сих пор остается актуальным вопрос о механизмах влияния излишнего количества жировой ткани на ускорение старения организма. Центральная теория на современном этапе заключается в воспалительной природе ожирения (инфламэйджинге) [16]. Данная гипотеза коррелирует с результатами исследований, выявляющими более высокие уровни провоспалительных факторов у пациентов с ожирением [3], что относится и к нашему исследованию. При этом провоспалительный фон, в частности обусловленный высокими значениями СРБ, напрямую коррелирует с увеличением биологического возраста по данным метилирования ДНК ( $r=0,18$ ;  $p=5 \times 10^{-22}$ ) [6]. Также, по данным некоторых исследований, подобная массовая активация иммунных клеток и яркая манифестация инфламэйджинга в жировой ткани проявляются именно в среднем возрасте [7].

Изменения в жировой ткани, ведущие к воспалению, могут заключаться в следующем.

Увеличение жировой ткани при ожирении осуществляется за счет гипертрофии и затем гиперплазии адипоцитов, что приводит к их гибели из-за дефицита кислорода [17, 18]. В результате высвобождаются свободные жирные кислоты, активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и другие факторы воспаления, среди которых интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и СРБ [16, 17].

Иммунные клетки, приходящие на место воспаления, в большей степени представлены моноцитами, которые затем дифференцируются в преимущественно провос-

палительные М1-макрофаги [18]. Эти макрофаги окружают мертвые адипоциты, формируя короноподобные структуры (crown-like structure) для удаления клеточного детрита [17]. При этом часть рекрутированных моноцитов формируют отдельную группу, которая участвует в метаболизме липидов и предположительно смягчает негативные аспекты ожирения (lipid-associated macrophages, LAMs) [19].

В то же время эктопическое отложение жировых капель, сопутствующее ожирению, в таких органах, как поджелудочная железа, печень, скелетные мышцы и кровеносные сосуды, также приводит к повышению экспрессии провоспалительных медиаторов, дифференциации моноцитов в макрофаги и увеличению количества М1-макрофагов на системном уровне [18].

Несмотря на защитную природу воспаления, заложенную в данном процессе, рекрутированные макрофаги играют важную роль в нарушении сигнального пути инсулина и развитии инсулинорезистентности, ассоциированной с ожирением [17, 19]. Провоспалительные факторы, продуцируемые макрофагами, оказывают системное и паракринное действие на целевые клетки, нарушая в них внутриклеточные каскады инсулина. Так, TNF- $\alpha$  способствует ингибирующему фосфорилированию белков субстратов инсулинового рецептора (IRS), повышает синтез церамидов и ингибирует экспрессию рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\gamma$ ). Нормальные уровни PPAR $\gamma$  критически важны для поддержания чувствительности тканей к инсулину, в то время как церамиды, ингибируя фосфорилирование киназы АКТ, блокируют действие инсулина [17]. Другими интерлейкинами, задействованными в нарушении чувствительности к инсулину, считаются IL-1 $\beta$  и IL-6, которые в достаточных количествах высвобождаются из жировой ткани при ожирении.

При этом инсулинорезистентность дополнительно усугубляет воспалительное состояние организма из-за дефицита противовоспалительного и вазодилатирующего эффекта инсулина [18]. Негативное влияние инсулинорезистентности на организм согласуется с данными нашего исследования, в котором было выявлено, что повышение уровня инсулина и индекса НОМА сопровождается увеличением биологического возраста относительно хронологического. Также в оригинальном исследовании по созданию PhenoAge была показана прямая связь инсулина с биологическим возрастом ( $r=0,15$ ;  $p=2 \times 10^{-20}$ ) [6].

Возраст-ассоциированное воспаление, усугубляемое ожирением, является критическим предиктором заболеваемости и смертности, что было продемонстрировано как на животных моделях, так и у людей [16]. Хроническое воспаление приводит к развитию сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний, саркопении, старческой хрупкости, НАЖБП и сахарного диабета [16, 19]. Таким образом, ожирение ускоряет процессы старения как напрямую, так и через опосредованное влияние на развитие сопутствующих

патологических состояний, снижая качество и продолжительность жизни.

Таким образом, использование калькуляторов биологического возраста имеет большую ценность в оценке темпа старения организма и влияния на него различных факторов. Однако для получения наилучших результатов следует учитывать и индивидуальные особенности старения. Несмотря на системное влияние различных факторов, в том числе инфламэйджинга, клетки одного организма гетерогенны в своей способности справляться со стрессовыми факторами. Это обуславливает различную скорость старения органов внутри одного организма. В связи с этим выделяют фенотипы старения (ageotypes), которые отражают повышенную предрасположенность человека к развитию возраст-ассоциированных заболеваний соответствующей системы органов. Выделяются фенотипы, характеризующиеся поражением иммунной, метаболической, сердечно-сосудистой систем, а также печеночной и почечной дисрегуляцией и т.д. [7]. Немаловажен и тот факт, что некоторые люди могут быть склонны к ускоренному старению лишь по одному фенотипу и развитию лишь одной группы заболеваний (например, сердечно-сосудистых). В то же время другие могут быть предрасположены к мультиорганному старению, что подвергает их здоровью наибольшему риску.

Все это обуславливает необходимость профессионального подбора калькуляторов биологического возраста и последующих геропротекторных интервенций специалистом в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Подобные подходы могут стать особенно эффективными для таргетной профилактики органоспецифичных возрастных заболеваний, что в перспективе может значительно повысить качество и продолжительность жизни.

## Заключение

Данное исследование подчеркивает связь ожирения с акселерацией старения и увеличением риска смертности среди данной группы пациентов, а также поднимает вопросы механизмов, лежащих в основе этой связи. Несмотря на сравнительно небольшой размер выборки, были выявлены значимые различия между группами пациентов; большее влияние ожирения на повышение биологического возраста обнаружено у мужчин. Выявлена прямая связь уровня инсулина, индекса НОМА и ИМТ с относительным повышением биологического возраста. Помимо этого, проведен разбор двух клинических случаев, показывающих снижение биологического возраста в ходе похудения у лиц с ожирением. Подводя итоги, можно сделать вывод, что грамотное использование калькуляторов биологического возраста имеет не только академическую, но и практическую значимость в перспективе повышения качества и продолжительности жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res* 2018;123(7):886-904. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
- World Obesity Federation; Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. World obesity atlas 2022. URL: [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World\\_Obesity\\_Atlas\\_2022.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf)
- Dudek A, Zapala B, Kawa I et al. Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age. *Pol Arch Intern Med* 2024;134(10):16842. DOI: 10.20452/pamw.16842
- Li J, Wang W, Yang Z et al. Causal association of obesity with epigenetic aging and telomere length: a bidirectional mendelian randomization study. *Lipids Health Dis* 2024 Mar 12;23(1):78. DOI: 10.1186/s12944-024-02042-y
- You W, Garcia L, Hezam K, Rita Chang HC. Limited role of biological aging in unhealthy aging: A cross-sectional analysis of global life expectancy and disability data. *Arch Gerontol Geriatr* 2025;129:105691. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105691
- 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
- Prattichizzo F, Frigé C, Pellegrini V et al. Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine. *Ageing Res Rev* 2024;96:102253. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102253
- Foster CA, Barker-Kamps M, Goering M et al. Epigenetic age acceleration correlates with BMI in young adults. *Aging (Albany NY)* 2023;15(2):513-23. DOI: 10.18632/aging.204492
- Petersen CL, Christensen BC, Batsis JA. Weight management intervention identifies association of decreased DNA methylation age with improved functional age measures in older adults with obesity. *Clin Epigenetics* 2021 Mar 2;13(1):46. DOI: 10.1186/s13148-021-01031-7
- Калькулятор биологического возраста. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. Университет Лобачевского. Цифровая персонализированная медицина здорового старения. URL: <https://dpm-ageing.unn.ru/age-calculator/> (дата обращения: 15.04.2025). Biological age calculator. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. Lobachevsky University. Digital Personalized Medicine for Healthy Aging. URL: <https://dpm-ageing.unn.ru/age-calculator/> (date of access: 15.04.2025) (in Russian).
- Nevalainen T, Kananen L, Marttila S et al. Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals. *Clin Epigenetics* 2017 Feb 14;9:20. DOI: 10.1186/s13148-016-0301-7
- Horvath S, Erhart W, Brosch M et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(43):15538-43. DOI: 10.1073/pnas.1412759111
- Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н. и др. RUSS-AGE: протокол исследования для создания российских калькуляторов биологического возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;16(4):239-47. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247
- Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N. et al. RUSS-AGE: developed research protocol for the creation of Russian biological age calculators. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;16(4):239-47. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247 (in Russian).
- Ahonen T, Vanhala M, Kautiainen H et al. Sex differences in the association of adiponectin and low-grade inflammation with changes in the body mass index from youth to middle age. *Gen Med* 2012;9(1):1-8. DOI: 10.1016/j.genm.2012.01.002
- Hannum G, Guinney J, Zhao L et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013;49(2):359-67. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
- Dugan B, Conway J, Duggal NA. Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age Ageing* 2023;52(2):afac328. DOI: 10.1093/ageing/afac328
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother* 2021;137:111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315
- Grosso G, Laudisio D, Frias-Toral E et al. Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction. *Nutrients* 2022 Mar 8;14(6):1137. DOI: 10.3390/nu14061137
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Веряскина Арина Евгеньевна** – студентка фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», стажер лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [arina.ver.15@mail.ru](mailto:arina.ver.15@mail.ru); ORCID: 0009-0008-6926-2195; SPIN: 4460-9774

**Кривоносов Михаил Игоревич** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. НИИ биологии старения ННГУ им. Н.И. Лобачевского. E-mail: [krivonosov@itmm.unn.ru](mailto:krivonosov@itmm.unn.ru); ORCID: 0000-0002-1169-5149; SPIN-код: 8675-5180; Web of Science: AAJ-5810-2020; Scopus ID: 57200324455

**Мачехина Любовь Викторовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [machehina\\_lv@rgnkc.ru](mailto:machehina_lv@rgnkc.ru); SPIN-код: 6453-5835; Web of science: Y-4534-2019; Scopus ID: 57193319288

**Потехина Александра Викторовна** – канд. мед. наук, рук. центра компетенций превентивной и предиктивной медицины, Институт превентивной медицины клиники Hadassah Medical Moscow. E-mail: [potehina@gmail.com](mailto:potehina@gmail.com); ORCID: 0000-0001-9290-9884; SPIN-код: 1265-1507; Web of Science: I-1001-2016; Scopus ID: 35115389900

**Дэпуй Татьяна Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», дир. Института превентивной медицины клиники Hadassah Medical Moscow. E-mail: [depui.tatiana@yandex.ru](mailto:depui.tatiana@yandex.ru); SPIN-код: 8576-8289; AuthorID: 870207

Поступила в редакцию: 19.06.2025

Поступила после рецензирования: 30.06.2025

Принята к публикации: 03.06.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Arina E. Veriaskina** – Student, Lomonosov Moscow State University, Trainee, Russian Gerontological Scientific Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [arina.ver.15@mail.ru](mailto:arina.ver.15@mail.ru); ORCID: 0009-0008-6926-2195; SPIN: 4460-9774

**Mikhail I. Krivonosov** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Res. Officer, Institute of Biogerontology, Lobachevsky State University. E-mail: [krivonosov@itmm.unn.ru](mailto:krivonosov@itmm.unn.ru); ORCID: 0000-0002-1169-5149; SPIN: 8675-5180; Web of Science: AAJ-5810-2020; Scopus ID: 57200324455

**Lubov V. Machekhina** – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontological Scientific Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [machehina\\_lv@rgnkc.ru](mailto:machehina_lv@rgnkc.ru); SPIN-code: 6453-5835; Web of science: Y-4534-2019; Scopus ID: 57193319288

**Alexandra V. Potekhina** – Cand. Sci. (Med.), Center the Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow Clinic. E-mail: [potehina@gmail.com](mailto:potehina@gmail.com); ORCID: 0000-0001-9290-9884; SPIN: 1265-1507; Web of Science: I-1001-2016; Scopus ID: 35115389900

**Tatiana I. Depui** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Director, Institute of Preventive Medicine, Hadassah Medical Moscow Clinic. E-mail: [depui.tatiana@yandex.ru](mailto:depui.tatiana@yandex.ru); SPIN: 8576-8289; AuthorID: 870207

Received: 19.06.2025

Revised: 30.06.2025

Accepted: 03.06.2025