

УДК 51-76

DOI: [10.26102/2310-6018/2022.39.4.007](https://doi.org/10.26102/2310-6018/2022.39.4.007)

Концепция агентной модели прогнозирования общего состояния здоровья пациента в процессе старения

А.С. Лисовенко¹, О.В. Лимановская^{2,3}✉, И.В. Гаврилов^{2,3}, В.Н. Мещанинов^{2,3},
В.С. Мякотных²

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
Екатеринбург, Российская Федерация

²Уральский государственный медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³«Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских
клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация
limanovskaya@mail.ru✉

Резюме. Агентное моделирование активно применяется для моделирования здоровья человека. Главными преимуществами применения агентно-ориентированного подхода в этом направлении является возможность реализации модульного подхода по отношению к здоровью и учет индивидуальных показателей пациента. В статье представлена концепция гибкой и расширяемой агентной модели пациента, которая выполняет долгосрочное прогнозирование состояния пациента на основе кратковременных тестовых оказываемых на него воздействий, в том числе геропрофилактических, и на основе прогнозирования реакции пациента на воздействия с целью профилактики будущих возможных заболеваний при учете как календарного, так и биологического возраста. Все взаимодействия агентов модели сводятся к оценке эффективности борьбы со старением в виде вычисляемого биовозраста, который характеризует степень снижения функциональных возможностей организма. В рамках концепции в модели выделяются центральные агенты «Пациент», «Процесс старения» и «Воздействие», а также ряд агентов нижнего уровня, связанных с агентом «Пациент». Агенты нижнего уровня отвечают за моделирование физиологических процессов систем организма или болезней, как, например, хроническому заболеванию выделяется свой агент, который оказывает влияние на состояние пациента при моделировании. Типы агентов модели являются расширяемыми, что дает возможность развития данного концепта модели. В работе представлено апробирование концепта агентной модели для выявления эффективности воздействия на пациента на основе оценки изменения БВ до и после проведенной геропрофилактической терапии.

Ключевые слова: агентное моделирование, здоровье пациента, геропрофилактическое воздействие, прогнозирование эффективности лечения, биовозраст.

Благодарности: работа выполнена частично в рамках и при поддержке государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема: «Индивидуализация подбора комплексной геропрофилактической терапии», номер исследования 121030900298-9.

Для цитирования: Лисовенко А.С., Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Мякотных В.С. Концепция агентной модели прогнозирования общего состояния здоровья пациента в процессе старения. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2022;10(4). Доступно по: <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=1225> DOI: 10.26102/2310-6018/2022.39.4.007

The concept of the agent-based model for predicting a patient's general health in the process of aging

A.S. Lisovenko¹, O.V. Limanovskaya^{2,3}✉, I.V. Gavrilov^{2,3}, V.N. Meshchaninov^{2,3},
V.S. Myakotnykh²

¹Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg,
Russian Federation

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Ekaterinburg, Russian Federation

³Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Ekaterinburg,
Russian Federation
limanovskaya@mail.ru✉

Abstract. Agent-based modeling is actively used for modeling human health. The main advantages of an agent-based approach in this field are the capability to implement a modular approach to health and to account for individual patient indicators. The article presents the concept of a flexible and expandable agent model of the patient, which performs a long-term prediction of the patient's condition based on short-term test treatments administered to them, including geroprophylactic, and by predicting the patient's reaction to exposure in order to prevent future possible diseases with regard to both calendar and biological age. All interactions of the model agents are reduced to assessing the effectiveness of the anti-aging measures in the form of a calculated bio-age which characterizes the degree of decrease in the functional capacity of the organism. As part of the concept, the central agents "Patient", "Aging Process" and "Impact" are highlighted in the model as well as a number of lower-level agents associated with the agent "Patient". Lower-level agents are responsible for modeling the physiological processes of body systems or diseases, for example, a chronic disease is allocated its own agent, which affects the patient's condition during the modeling. The types of model agents are extensible, which makes it possible to develop this concept of the model. The paper presents the testing of the agent model concept to identify the effectiveness of the impact on the patient following on from the assessment of changes in the biological age before and after geroprophylactic therapy.

Keywords: agent modeling, patient's health, geroprophylactic treatment, predicting the efficiency of treatment, bioage.

Acknowledgments: the research was partially carried out as part of and with the support of the state task of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, subject: "Individualization of the selection of complex geroprophylactic therapy", research number 121030900298-9.

For citation: Lisovenko A.S., Limanovskaya O.V., Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N., Myakotnykh V.S. The concept of the agent-based model for predicting a patient's general health in the process of aging. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2022;10(4). Available from: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=1225> DOI: 10.26102/2310-6018/2022.39.4.007 (In Russ.).

Введение

Существует ряд не агентно-ориентированных платформ для моделирования физиологических процессов человека [1-4], применимость которых к моделированию индивидуального здоровья пациента ограничена в силу того, что в них существуют ограничения на учет индивидуальных показателей пациента - параметры учитываются на основе нормальных и патологических значений. Агентно-ориентированный подход активно применяется для моделирования здоровья человека в силу возможности реализации в нем модульного подхода к здоровью и учета индивидуальных показателей пациента [5-12] и для проведения контрфактических исследований по отношению к медицинским вмешательствам и воздействиям [13-16].

Применение агентного подхода в моделировании здоровья человека можно разделить на несколько направлений в зависимости от назначения и видов центральных агентов модели:

1) Моделирование систем организма человека и влияния на них терапии, направленных на имеющееся заболевание.

В таких моделях центральными агентами являются или сами пациенты [7, 8], или рассматриваемые заболевания [6], или системы организма пациента [5]. Такие агентные модели объединяет общее назначение – прогнозирование развития заболевания пациента и оценка воздействий, направленных на это заболевание.

Примерами данного направления является работа [7], где представлена имитационная модель на основе агентов для совместного принятия решений пациента и врача при рассеянном склерозе, исследование [8], где приведено агентное моделирование медицинских вмешательств на основе агентов, показывающее индивидуальное и комплексное влияние скрытых лечебных вмешательств. Под скрытыми вмешательствами подразумеваются ненаблюдаемое медработником лечение или факторы, влияющие на лечение, как, например, квалификация медработника. Также ярким примером агентного моделирования систем организма человека является работа [5], которая направлена на агентное моделирование сердечно-сосудистой и почечной систем человека.

2) Проверка гипотез по отношению к влиянию окружающей среды и образа жизни на поведение человека в отношении собственного здоровья.

В агентных моделях этого направления центральными агентами является человек, медицинские и рекреационные объекты, а сама проверка гипотез при моделировании происходит через популяционное исследование взаимодействия агентов на пространственной сетке, имитирующей окружающую среду агентов.

Например, работа [10] направлена на агентное моделирование образа жизни человека, которую можно использовать для изучения процессов, порождающих различия в поведении в отношении здоровья и способствующих упорядочению физической активности в свободное время среди женщин трудоспособного возраста.

Несмотря на то, что агентные модели этого типа не направлены непосредственно на моделирование физиологических процессов в организме человека, образ жизни является внешним воздействием на организм человека, влияющим на его состояние.

3) Проверка гипотез по отношению к развитию заболевания и воздействия на него.

Агентные модели этого типа также могут учитывать образ жизни пациента [11], но также могут быть направлены на моделирование взаимосвязи внутренних процессов в организме пациента [9].

В исследовании [11] использовалась разработанная агентная модель для проверки различных теоретических механизмов, с помощью которых особенности урбанизации городских районов могут влиять на кариес у взрослых людей, а в работе [9] представлена модель на основе агентов, которая имитирует взаимосвязь между провоспалительными бактериями *clostridia* и *desulfovibrio* и противовоспалительной бактерией *bifidobacteria* в период развития микробиома кишечника.

Несмотря на большое количество агентных моделей, направленных на прогнозирование развития заболевания, на данный момент остается практически незатронутым прогнозирование состояния здоровья относительно здоровых людей с целью профилактики будущих возможных заболеваний и купирования имеющихся хронических заболеваний. Поэтому разработка цифрового инструмента прогнозирования состояния человека является актуальной проблемой.

Стартовой точкой разработки агентной модели прогнозирования состояния человека является моделирование биологического возраста пациента в силу следующих причин:

– биологический возраст является одним из широко используемых интегративных показателей состояния здоровья пациента, определяемых на основе клинических и функциональных показателей [17, 18];

– отличие календарного и биологического возраста человека может служить основой для оценки как темпа старения, так и текущего состояния здоровья [19].

Целью данной работы является апробирование концепта гибкой и расширяемой агентной модели, выполняющей прогнозирование биовозраста пациента и темпа старения пациента на основе функциональных показателей до и после оказываемого на него геропрофилактического воздействия фармпрепаратом интерлейкин-2 (IL-2).

Материалы и методы

Метод агентного моделирования. Агентная модель состоит из взаимодействующих между собой и со средой агентов. Под агентами подразумевается программа или часть программы, которая моделирует конкретный элемент исследуемой системы посредством описания его характеристик и правил, определяющих поведение, и способна взаимодействовать с другими агентами системы для достижения установленной агенту цели. Общая структура агента системы описывается конечным автоматом, переходы между состояниями которого задаются процедурой принятия решения на основе параметров агента и внешней среды.

Агентная модель. В агентной модели выделены следующие типы агентов: «Пациент», «Процесс старения», «Воздействие» и ряд агентов нижнего уровня, связанных с центральным агентом «Пациент». Каждый агент при этом, кроме агента «Пациент», характеризует отдельный модуль, относящийся к здоровью пациента, а агент «Пациент» является связующим модулем для остальных агентов. Такой подход предоставляет возможность к расширению агентной модели под включение различных типов воздействия, систем организма и их физиологических механизмов функционирования в виде выделения им отдельного агента с описанием состояний, параметра и воздействий с другими агентами системы.

1) Агент «Пациент».

Параметры агента: идентификатор пациента, текущие клинические и функциональные показатели.

2) Агент «Процесс старения».

Данный агент всегда связан с агентом «Пациент» и характеризуется как наблюдатель за динамикой биологического возраста и механизмами старения пациента.

Целью агента является определение биовозраста пациента, оценка вкладов механизмов старения в биовозраст пациента и выявление ведущего механизма старения, в том числе при геропрофилактических воздействиях. При этом такие воздействия моделируются с помощью отдельного агента типа «Воздействие».

Состояние агента определяются на основе индекса I , который вычисляется как отличие биологического (БВ) от календарного (КВ) возраста. На основе значения индекса I выделяется 5 состояний агента (Таблица 1). Переходы между состояниями основываются на значении индекса I , а целью агента является минимизация этого индекса.

Таблица 1 – Состояния агента «Процесс старения»
Table 1 – State of “Aging process” agent

Состояние	Диапазон индекса I (лет)
«Резко замедленный темп старения»	от (-15) до (-9)
«Замедленный темп старения»	от (-8,9) до (-3)
«Соответствие БВ и КВ»	от (-2,9) до (+2,9)
«Ускоренный темп старения»	от (+3) до (+8,9)
«Резко ускоренный темп старения»	от (+9) до (+15)

3) Агент «Воздействие»:

Характеризует оказываемое на пациента терапевтическое, в том числе геропротективное, воздействие на пациента.

Параметры агента: дата начала и окончания воздействия, тип воздействия, название препарата. Типы воздействия подразделяются на антигипоксическое, антиоксидантное, противовоспалительное и иммуностимулирующее.

Состояния агента: «Оказание воздействия», «Воздействие оказано».

Цель агента – оказание воздействия и оценка его эффективности.

Выделение старения и систем организма человека в отдельные агенты обусловлено модульностью разрабатываемой агентной модели. Модульный подход в рассмотрении физиологии человека упрощает процесс моделирования и позволяет постепенно улучшать модель путем замены, локальной доработки и добавления модулей, которые характеризуют частные модели физиологии человека [5].

Центральными агентами модели являются «Пациент», «Процесс старения» и «Воздействие», остальные являются опционально добавляемыми в модель. При этом агент «Процесс старения» не может существовать без агента «Пациент». Также типы агентов модели являются расширяемыми.

Во-первых, расширяемым является тип агента «Пациент», что подразумевает модульное рассмотрение организма пациента как набора взаимосвязанных систем и выделения каждому модулю своего агента.

Во-вторых, расширяемым является тип агента «Воздействие» путем выделения агента каждому добавляемому в модель воздействию на пациента.

В-третьих, расширению подлежит включение в модель различных типов заболеваний, в частности, возраст-ассоциированных, рассматриваемых в качестве гериатрических синдромов с исходом в старческую астению [21].

Взаимосвязи агентов модели выделяются в виде ряда агентов, представляющих модули организма человека, болезни пациента и его старение, а также оказываемые на него геропротективные воздействия.

Предполагается, что через центральный агент «Пациент» модели происходят все взаимодействия связанных с ним агентов более низкого уровня. При этом агент «Пациент» постоянно оповещает связанных агентов о изменении показателей пациента, после чего происходит перерасчет состояний агентов нижнего уровня, а затем центральных агентов. Благодаря такому подходу предложенная модель прогнозирования состояния пациента является модульной, что означает следующее: при необходимости добавления в моделирование болезни или системы организма человека аналитик модели

определяет соответствующие агенты нижнего уровня, после чего эти агенты прикрепляются к центральному агенту «Пациент».

Общая архитектура. Архитектура агентной модели построена на основе микросервисной архитектуры, микросервисы при этом взаимодействуют по протоколу HTTP согласно принципам RESTful API [29]. Микросервисная архитектура является подходом, при котором система строится как набор независимых и слабосвязанных сервисов, каждый из которых выполняет отдельную задачу, декомпозированную в системе. В рамках данной работы помимо сервисов авторизации и API-шлюзов выделяются следующие микросервисы:

1) микросервис обработки входных данных пациентов, отвечающий за преобразование входных данных воздействий на пациентов в формат, используемый в разрабатываемой системе;

2) микросервис предоставления данных о пациентах и воздействиях на них путем GET-запросов к базе данных;

3) микросервис агентов системы, отвечающих за инициализацию и мониторинг агентов;

4) микросервис расчета биологического возраста пациента, который позволяет обращаться к моделям расчета биологического возраста согласно их идентификаторам. Обращение к моделям происходит путем GET-запросов к хранилищу моделей расчета.

Микросервисы реализованы на платформе NET 6 и языке программирования C# [23]. Для реализации Web API применен фреймворк ASP.NET. Обмен сообщениями между микросервисами основан на реализации протокола для передачи сообщений AMQP [24].

Для хранения данных используется СУБД PostgreSQL [25], при этом для взаимодействия объектно-ориентированной модели с ней применяется Entity Framework [26].

Для обеспечения совместимости математической модели прогнозирования биовозраста, разработанной на языке программирования Python, она была приведена в формат ONNX [27], который позволяет использовать модель машинного обучения на различных платформах.

Для расчета биологического возраста в рамках данной работы используется модель случайного леса, в которой в качестве входных данных используются значения функциональных параметров пациента [28].

Данные. В качестве входных данных агентной модели использовались данные по 10 функциональным параметрам 18 амбулаторных пациентов мужского пола от 42 до 55 лет до и после воздействия интерлейкином-2 (IL-2). Оценка биовозраста до и после воздействия производилась по следующим функциональным параметрам: АДС – артериальное давление систолическое в мм рт. ст., АДД – артериальное давление диастолическое в мм рт. ст., АДП – разность между систолическим и диастолическим давлением в мм рт. ст., ЗДВдох – задержка дыхания на вдохе в секундах, ЗДВыдох – задержка дыхания на выдохе в секундах, ЖЕЛ – жизненная емкость легких в мл, масса – масса тела в кг, аккомодация в диоптриях, острота слуха в бел, время статической балансировки в секундах.

Результаты

Для реализации концепта агентной модели разработано веб-приложение, которое позволяет получить динамику биовозраста пациентов на основе оказанных на них воздействий. Сценарий получения динамики биовозраста в рамках реализации агентной модели на основе микросервисов заключается в следующем:

- 1) получение общей информации о пациенте по его идентификатору;
- 2) получение динамики биовозраста пациента на указанный временной период.

Оба шага сценария основываются на GET-запросах к прикрепленному агенту «Пациент» и последующим GET-запросам от агента другим микросервисам системы, что представлено на Рисунке 1.

На Рисунке 1 микросервис хранения данных о пациенте обозначен как «PatientsResolver.API», микросервис прогнозирования биологического возраста пациента – как BioAge.API, а клиентское веб-приложение – как Web.Front.

На Рисунке 2 представлен вывод запрашиваемой динамики биовозраста пациента в пользовательском интерфейсе веб-приложения.

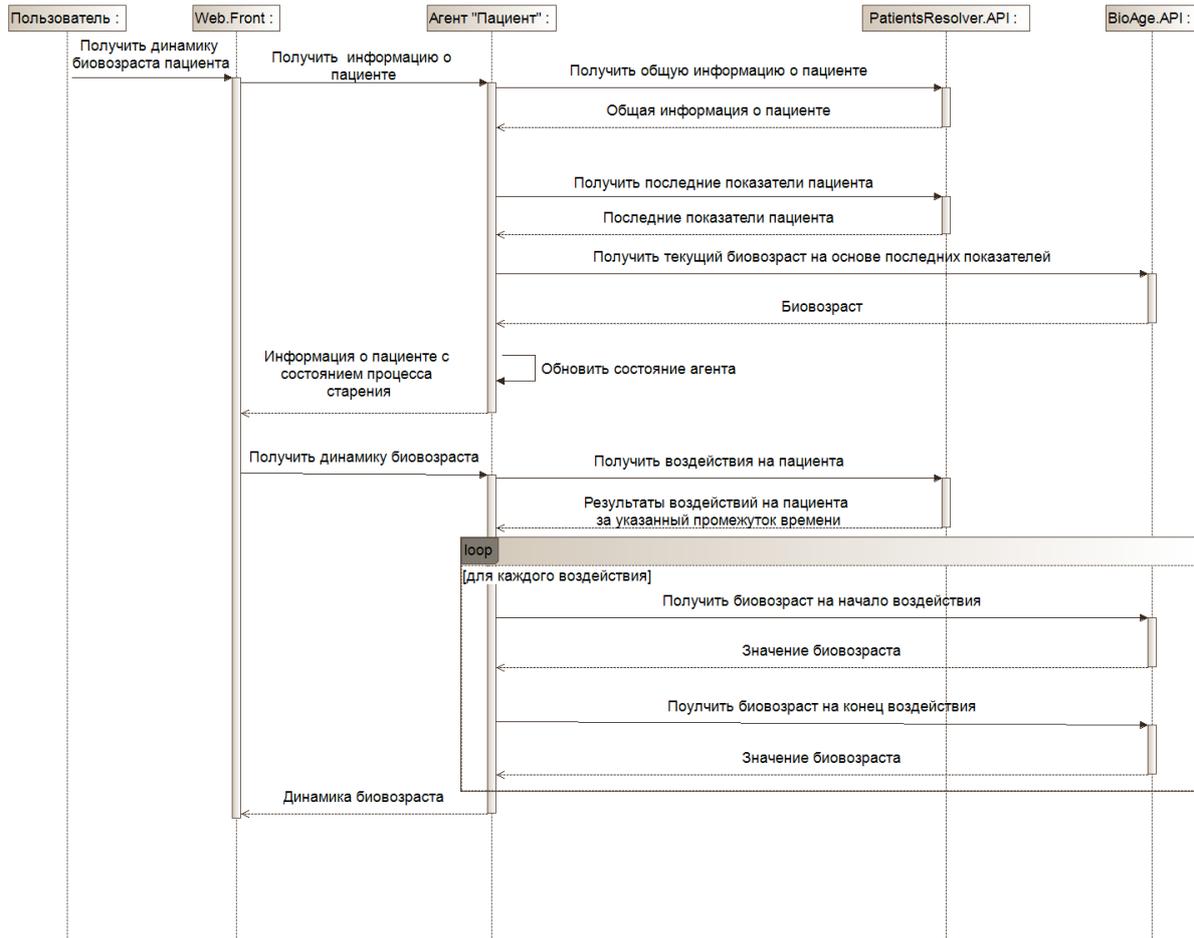


Рисунок 1 – UML диаграмма последовательности сценария получения динамики биовозраста пациента на основе оказанных на него воздействий

Figure 1 – UML diagram of the script sequence for evaluating the dynamics of the patient’s bioage based on the administered treatment

Поиск пациента:

Общая информация

Номер карты	Пол	Возраст	Текущий биовозраст	Состояние
3	Мужской	55	39	Резко замедленный темп старения

Динамика биовозраста пациента

Начало периода: Окончание периода:

Тип воздействия: Биологически активная добавка
 Наименование препарата: интерликин
 Начало воздействия: 08/01/2022
 Окончание воздействия: 09/01/2022

Возраст	Биовозраст	Состояние
55 -> 55	51 -> 39	Замедленный темп старения -> Резко замедленный темп старения

Рисунок 2 – Вывод информации о динамике биовозраста пациента в пользовательском интерфейсе веб-приложения.

Figure 2 – Information output of the patient’s bioage dynamics in the web application interface

Аналогично получению динамики биовозраста отдельного пациента разработанное веб-приложение позволяет получить общую динамику биовозраста пациентов в указываемый промежуток времени. На Рисунке 3 представлены результаты запроса в веб-приложении общей динамики биовозраста пациентов, на которых было оказано геропротективное воздействие препаратом П-2. Как можно видеть из Рисунка 3, препарат оказал положительное воздействие на четырех пациентов, что заключается в значительном уменьшении разницы между биовозрастом до и после воздействия, что отражено в виде смены состояния темпа старения пациента в сторону улучшения функционального класса с физиологического темпа старения на резко замедленный темп старения. Для остальных же 14 пациентов воздействие не изменило состояние темпа старения пациента, поэтому приложение не рекомендует им дальнейшее длительное назначение данного препарата.

Наименование препарата: интерликин
Начало воздействия: 08/01/2022
Окончание воздействия: 09/01/2022
Средняя дельта биовозраста: -2.67
Максимальная дельта биовозраста: 1

Пациент	Динамика возраста	Динамика биовозраста	Динамика дельты	Динамика состояния	Дельта дельты
1	50 -> 50	50 -> 39	0 -> -11	Примерное соответствие БВ и КВ -> Резко замедленный темп старения	-11
2	50 -> 50	50 -> 39	0 -> -11	Примерное соответствие БВ и КВ -> Резко замедленный темп старения	-11
3	55 -> 55	51 -> 39	-4 -> -16	Замедленный темп старения -> Резко замедленный темп старения	-12
4	55 -> 55	51 -> 39	-4 -> -16	Замедленный темп старения -> Резко замедленный темп старения	-12
5	48 -> 48	49 -> 47	1 -> -1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	-2
6	48 -> 48	49 -> 47	1 -> -1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	-2
7	42 -> 42	42 -> 43	0 -> 1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	1
8	42 -> 42	42 -> 43	0 -> 1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	1
9	50 -> 50	50 -> 50	0 -> 0	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0
10	50 -> 50	50 -> 50	0 -> 0	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0
11	43 -> 43	45 -> 46	2 -> 3	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	1
12	43 -> 43	45 -> 46	2 -> 3	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	1
13	53 -> 53	53 -> 52	0 -> -1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	-1
14	53 -> 53	53 -> 52	0 -> -1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	-1
15	47 -> 47	47 -> 47	0 -> 0	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0
16	47 -> 47	47 -> 47	0 -> 0	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0
17	43 -> 43	44 -> 44	1 -> 1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0
18	43 -> 43	44 -> 44	1 -> 1	Примерное соответствие БВ и КВ -> Примерное соответствие БВ и КВ	0

Рисунок 3 – Таблица общей динамики БВ пациентов после геропрофилактического воздействия
Figure 3 – Patients' general bioage dynamics after geroprophylactic treatment

Обсуждение

Апробация агентной модели показала возможность оценки влияния геропрофилактического воздействия, оказываемого на биовозраст пациента. Разрабатываемое веб-приложение является перспективным инструментом отбора эффективной геропрофилактической терапии после его использования при оценке эффективности пробного кратковременного лечения на основе оценки биовозраста до и после него.

Предлагаемая агентная модель в рамках данной концепции направлена на составление ряда рекомендаций для поддержки принятия решения насчет геропрофилактических воздействий на пациента. Примером применения агентной модели в данном направлении является моделирование геропрофилактической терапии для отдельного пациента: после запуска модели в несколько итераций поочередно численно оценивается геропрофилактическое воздействие на пациента и рассчитывается биовозраст пациента. После чего происходит оценка динамики биологического возраста пациента с учетом оказываемого воздействия. На основе результатов итерации разных

моделей делается вывод о наиболее эффективных геропрофилактических терапиях на основе оценок воздействия, спрогнозированных значениях биовозраста.

Отличительной особенностью данной модели является то, что ядром модели представлен пациент и всесторонняя оценка его персонализированного процесса старения. При этом старение, учитывая еще не исчерпанный человечеством резерв увеличения продолжительности жизни, рассматривается как состояние, приводящее к возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и смерти, [20; 22], а поэтому его необходимо корригировать с целью устранения наиболее вероятных причин старения и профилактики возраст-зависимых заболеваний. Поэтому агент модели «Процесс старения» является одним из главных агентов модели, а итогом взаимодействия других агентов модели с центральным агентом «Пациент» является оценка борьбы со старением в виде рассчитываемой динамики биовозраста в агенте «Процесс старения».

Также преимуществом представленной в концепции агентной модели является ее гибкость в плане задания моделируемых условий в виде отслеживаемых систем человека, заболеваний и видов воздействий, а также содержащаяся в модели система поддержки и принятия решений, которая на основе результатов взаимодействия агентов модели между собой при прогнозировании способна проверять гипотезы об эффективности различных геропрофилактических воздействий.

Заключение

В работе представлена концепция расширяемой и гибкой агентной модели прогнозирования состояния пациента, базирующаяся на рассмотрении старения человека как причины возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми необходимо бороться. Наличие в модели механизма расширения предоставляет возможность для гибкой настройки модели прогнозирования состояния пациента, что расширяет ее применимость. Также благодаря наличию в модели оценки проводимых *in silico* воздействий на основе результатов предыдущих воздействий на пациента и их влияния на его показатели возможным является моделирование для конкретного пациента различных воздействий с целью выявления потенциально лучшего из них в плане улучшения состояния здоровья пациента и снижения биологического возраста. Данное моделирование способно стать полезным инструментом для индивидуализации геропрофилактической терапии и лечения связанных с процессом старения заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Klinken D.J. 2nd. Enhancing the discovery and development of immunotherapies for cancer using quantitative and systems pharmacology: Interleukin-12 as a case study. *J. Immunother Cancer*. 2015;3:27. DOI: 10.1186/s40425-015-0069-x.
2. McDaniel M., Carter J., Keller J., White S., Baird A. Open Source PKPD Frame Work: Tutorial on the BioGears Engine [published online ahead of print, 2018 Nov 8]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;8(1):12–25. DOI: 10.1002/psp4.12371.
3. Hester R.L., Brown A.J., Husband L., et al. HumMod: A Modeling Environment for the Simulation of Integrative Human Physiology. *Front Physiol*. 2011;2:12. DOI: 10.3389/fphys.2011.00012.
4. Proshin A.P., Solodyannikov Y.V. Mathematical modeling of blood circulation system and its practical application. *Autom Remote Control*. 2006;67:329–341. Доступно по: <https://doi.org/10.1134/S000511790602010X>.
5. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood

- Pressure Regulation in Health and Disease. *Front Physiol.* 2021;12:746300. DOI:10.3389/fphys.2021.746300.
6. Day T.E., Ravi N., Xian H., Brugh A. An Agent-Based Modeling Template for a Cohort of Veterans with Diabetic Retinopathy. *PLoS One.* 2013 Jun 21;8(6):e66812. DOI: 10.1371/journal.pone.0066812. PMID: 23805280; PMCID: PMC3689690.
 7. Veloso M. An agent-based simulation model for informed shared decision making in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(4):377–84. DOI: 10.1016/j.msard.2013.04.001. PMID: 25877849.
 8. Hum R.S., Kleinberg S. Replicability, Reproducibility, and Agent-based Simulation of Interventions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2017:959–968. PMID: 29854163; PMCID: PMC5977631.
 9. Bronson Weston, Benjamin Fogal, Daniel Cook, Prasad Dhurjati, An agent-based modeling framework for evaluating hypotheses on risks for developing autism: Effects of the gut microbial environment. *Medical Hypotheses.* 2015;84(4):395–401. Доступно по: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.027>.
 10. Auchincloss A.H., Diez Roux A.V. A new tool for epidemiology: the usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. *Am J Epidemiol.* 2008;168(1):1–8. DOI: 10.1093/aje/kwn118. PMID: 18480064.
 11. Broomhead T., Ballas D., Baker S.R. Neighbourhoods and oral health: Agent-based modelling of tooth decay. *Health Place.* 2021;71:102657. DOI: 10.1016/j.healthplace.2021.102657. PMID: 34543838.
 12. Li Y., Kong N., Lawley M.A., Pagán J.A. Using systems science for population health management in primary care. *J Prim Care Community Health.* 2014;5(4):242–6. DOI: 10.1177/2150131914536400. PMID: 24879655.
 13. Marshall B.D., Galea S. Formalizing the role of agent-based modeling in causal inference and epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2015;181(2):92–9. DOI: 10.1093/aje/kwu274. PMID: 25480821; PMCID: PMC4351348.
 14. Johnson S.D., Groff E.R. Strengthening theoretical testing in criminology using agent-based modeling. *J. Res. Delinquen.* 2014;51(4):509–525. Доступно по: <https://doi.org/10.1177/0022427814531490>.
 15. Cerda M., Tracy M., Ahern J., Galea S. Addressing population health and health inequalities: the role of fundamental causes. *Am. J. Publ. Health.* 2014;104(4):609–619. Доступно по: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302055>.
 16. Paolillo R., Jager W. Simulating acculturation dynamics between migrants and locals in relation to network formation. *Soc. Sci. Comput. Rev.* 2019;1–22. Доступно по: <https://doi.org/10.1177/0894439318821678>.
 17. Wu J.W., Yaqub A., Ma Y. et al. Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep.* 2021;11:1–10. DOI 10.1038/s41598-021-95425-5.
 18. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., Korzinkin M., Moskalev A., Kolosov A., Ostrovskiy A., Cantor C., Vijg J., Zhavoronkov A. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging.* 2016;8(5):1021–1030. DOI: 10.18632/aging.100968.
 19. Samorodskaya Irina & Starinskaya M. Biological age and the rate of aging as a risk factor for non-communicable diseases and deaths. *Profilakticheskaya meditsina.* 2016;19:41. DOI: 10.17116/profmed201619541-46.
 20. Kirkland J.L. Translating the Science of Aging into Therapeutic Interventions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a025908. DOI:10.1101/cshperspect.a025908.
 21. Мякотных В.С., Мещанинов В.Н., Боровкова Т.А., Сиденкова А.П. *Теория и практика современной геронтологии: монография.* Екатеринбург: ООО «ИИЦ

- «Знак качества»; 2022. 280 с.: ил., табл. ISBN 978-5-89895-990-6. Текст: непосредственный.
22. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н. и др. *Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геронпрофилактика*: учебное пособие. Москва: Новый формат; 2021. 128 с. ISBN 978-5-91556-922-4.
 23. NET documentation. Доступно по: <https://docs.microsoft.com/en-us/dotnet> (дата обращения: 30.10.2022).
 24. Advanced Message Queuing Protocol. Доступно по: <https://www.amqp.org/> (дата обращения: 30.10.2022).
 25. Stonebraker M., Rowe L.A., Hirohama M. The Implementation Of Postgres. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 1990;2(1):340–355. DOI:10.1109/69.50912.
 26. Adua A., Blakeley J.A., Melnik S., Muralidhar S. Anatomy of the ADO.NET entity framework. *Proceedings of the 2007 ACM SIGMOD international conference on Management of data*. 2007;1:877–888. DOI: 10.1145/1247480.1247580.
 27. Open Neural Network Exchange. Доступно по: <https://onnx.ai> (дата обращения: 06.04.2022).
 28. Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Колос Е.Н. Моделирование биологического возраста пациентов на основе их функциональных показателей. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2021;9(2):1-16. DOI: 10.26102/2310-6018/2021.33.2.028.
 29. Танатканова А.К., Жамбаева А.К. Построение клиент-серверных приложений. *Наука и образование сегодня*. 2019;41:6–2.

REFERENCES

1. Klinkle D.J. 2nd. Enhancing the discovery and development of immunotherapies for cancer using quantitative and systems pharmacology: Interleukin-12 as a case study. *J. Immunother Cancer*. 2015;3:27. DOI: 10.1186/s40425-015-0069-x.
2. McDaniel M., Carter J., Keller J., White S., Baird A. Open Source PKPD Frame Work: Tutorial on the BioGears Engine [published online ahead of print, 2018 Nov 8]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;8(1):12–25. DOI: 10.1002/psp4.12371.
3. Hester R.L., Brown A.J., Husband L., et al. HumMod: A Modeling Environment for the Simulation of Integrative Human Physiology. *Front Physiol*. 2011;2:12. DOI: 10.3389/fphys.2011.00012.
4. Proshin A.P., Solodyannikov Y.V. Mathematical modeling of blood circulation system and its practical application. *Autom Remote Control*. 2006;67:329–341. Available by: <https://doi.org/10.1134/S000511790602010X>.
5. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood Pressure Regulation in Health and Disease. *Front Physiol*. 2021;12:746300. DOI:10.3389/fphys.2021.746300.
6. Day T.E., Ravi N., Xian H., Brugh A. An Agent-Based Modeling Template for a Cohort of Veterans with Diabetic Retinopathy. *PLoS One*. 2013 Jun 21;8(6):e66812. DOI: 10.1371/journal.pone.0066812. PMID: 23805280; PMCID: PMC3689690.
7. Veloso M. An agent-based simulation model for informed shared decision making in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(4):377–84. DOI: 10.1016/j.msard.2013.04.001. PMID: 25877849.

8. Hum R.S., Kleinberg S. Replicability, Reproducibility, and Agent-based Simulation of Interventions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2017;959–968. PMID: 29854163; PMCID: PMC5977631.
9. Bronson Weston, Benjamin Fogal, Daniel Cook, Prasad Dhurjati, An agent-based modeling framework for evaluating hypotheses on risks for developing autism: Effects of the gut microbial environment. *Medical Hypotheses.* 2015;84(4):395–401. Available by: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.027>.
10. Auchincloss A.H., Diez Roux A.V. A new tool for epidemiology: the usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. *Am J Epidemiol.* 2008;168(1):1–8. DOI: 10.1093/aje/kwn118. PMID: 18480064.
11. Broomhead T., Ballas D., Baker S.R. Neighbourhoods and oral health: Agent-based modelling of tooth decay. *Health Place.* 2021;71:102657. DOI: 10.1016/j.healthplace.2021.102657. PMID: 34543838.
12. Li Y., Kong N., Lawley M.A., Pagán J.A. Using systems science for population health management in primary care. *J Prim Care Community Health.* 2014;5(4):242–6. DOI: 10.1177/2150131914536400. PMID: 24879655.
13. Marshall B.D., Galea S. Formalizing the role of agent-based modeling in causal inference and epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2015;181(2):92–9. DOI: 10.1093/aje/kwu274. PMID: 25480821; PMCID: PMC4351348.
14. Johnson S.D., Groff E.R. Strengthening theoretical testing in criminology using agent-based modeling. *J. Res. Delinquen.* 2014;51(4):509–525. Available by: <https://doi.org/10.1177/0022427814531490>.
15. Cerda M., Tracy M., Ahern J., Galea S. Addressing population health and health inequalities: the role of fundamental causes. *Am. J. Publ. Health.* 2014;104(4):609–619. Доступно по: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302055>.
16. Paolillo R., Jager W. Simulating acculturation dynamics between migrants and locals in relation to network formation. *Soc. Sci. Comput. Rev.* 2019;1–22. Доступно по: <https://doi.org/10.1177/0894439318821678>.
17. Wu J.W., Yaqub A., Ma Y. et al. Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep.* 2021;11:1–10. DOI 10.1038/s41598-021-95425-5.
18. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., Korzinkin M., Moskalev A., Kolosov A., Ostrovskiy A., Cantor C., Vijg J., Zhavoronkov A. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging.* 2016;8(5):1021–1030. DOI: 10.18632/aging.100968.
19. Samorodskaya Irina & Starinskaya M. Biological age and the rate of aging as a risk factor for non-communicable diseases and deaths. *Profilakticheskaya meditsina.* 2016;19:41. DOI: 10.17116/profmed201619541-46.
20. Kirkland J.L. Translating the Science of Aging into Therapeutic Interventions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a025908. DOI:10.1101/cshperspect.a025908.
21. Myakotnykh V.S. Theory and practice of modern gerontology: monograph / Meshchaninov V.N., Borovkova T.A., Sidenkova A.P. Yekaterinburg: LLC «IIC «Quality Mark»;2022. 280 p.: ill., table. – ISBN 978-5-89895-990-6. – Text: direct. (In Russ.).
22. Myakotnykh V.S., Ostapchuk E.S., Meshchaninov V.N. et al. Pathological aging: the main «targets», age-associated diseases, gender characteristics, geroprophylaxis: textbook. Moscow: New Format; 2021. 128 p. ISBN 978-5-91556-922-4. (In Russ.).
23. NET documentation. Available by: <https://docs.microsoft.com/en-us/dotnet> (accessed on 30.10.2022).
24. Advanced Message Queuing Protocol. Available at: <https://www.amqp.org/> (accessed on 30.10.2022).

25. Stonebraker M., Rowe L.A., Hirohama M. The Implementation Of Postgres. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 1990;2(1):340–355. DOI:10.1109/69.50912.
26. Adya A., Blakeley J.A., Melnik S., Muralidhar S. Anatomy of the ADO.NET entity framework. *Proceedings of the 2007 ACM SIGMOD international conference on Management of data*. 2007;1:877–888. DOI: 10.1145/1247480.1247580.
27. Open Neural Network Exchange. Available at: <https://onnx.ai> (accessed on 06.04.2022).
28. Limanovskaya O.V., Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N., Shcherbakov D.L., Kolos E.N. Modeling the biological age of patients based on their functional indicators. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2021;9(2):1-16. DOI: 10.26102/2310-6018/2021.33.2.028 (In Russ).
29. Tanatkanova A. K., Zhambaeva A. K. Building of client-server applications. *Nauka i obrazovanie segodnya*. 2019;6-2(41). (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лисовенко Антон Сергеевич, аспирант кафедры интеллектуальных информационных технологий института фундаментального образования УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация
e-mail: anton.lisovenko.researcher@mail.ru
ORCID: [0000-0001-9127-0820](https://orcid.org/0000-0001-9127-0820)

Anton Sergeevich Lisovenko, Postgraduate Student, the Department of Intellectual Information Technologies, Institute of Fundamental Education, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation.

Лимановская Оксана Викторовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий «Институт медицинских клеточных технологий», старший научный сотрудник отдела общей патологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ Екатеринбург, Российская Федерация
e-mail: limanovskaya@mail.ru
ORCID: [0000-0002-2084-3916](https://orcid.org/0000-0002-2084-3916)

Oksana Viktorovna Limanovskaya, Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Anti-Aging Technologies, Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Senior Researcher at the Department of Common Patology of Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation.

Гаврилов Илья Валерьевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация
e-mail: iliagavrilov18@yandex.ru
ORCID: [0000-0003-0806-1177](https://orcid.org/0000-0003-0806-1177)

Ilya Valeriyavich Gavrilov, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Biochemistry of Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher at the Laboratory of Anti-Aging Technologies, Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Yekaterinburg, Russian Federation.

Мещанинов Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ, заведующий

Viktor Nikolaevich Meshchaninov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Head of

лабораторией антивозрастных технологий
«Институт медицинских клеточных
технологий», Екатеринбург, Российская
Федерация

e-mail: mv-02@yandex.ru

ORCID: [0000-0001-7928-2503](https://orcid.org/0000-0001-7928-2503)

the Laboratory of Anti-Aging Technologies,
Specialized Medical Care Center of Medical Cell
Technology Institute, Yekaterinburg, Russian
Federation.

Мякотных Виктор Степанович, доктор
медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии и гериатрии
Уральского государственного медицинского
университет Минздрава РФ, Екатеринбург,
Российская Федерация.

e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

ORCID: [0000-0001-9091-1390](https://orcid.org/0000-0001-9091-1390)

Viktor Stepanovich Myakotnykh, Doctor of
Medical Sciences, Professor at the Department of
Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State
Medical University of the Ministry of Health of
the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian
Federation.

*Статья поступила в редакцию 31.08.2022; одобрена после рецензирования 19.11.2022;
принята к публикации 02.12.2022.*

*The article was submitted 31.08.2022; approved after reviewing 19.11.2022;
accepted for publication 02.12.2022.*