

УДК 51-76

DOI: [10.26102/2310-6018/2025.48.1.034](https://doi.org/10.26102/2310-6018/2025.48.1.034)

## Алгоритм выявления маркеров процесса старения организма человека методами АВ анализа при геропрофилактике L-аргинином

О.В. Лимановская<sup>1</sup>, И.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, В.Н. Мещанинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** В статье применен АВ анализ для выявления маркеров метаболического аргинин-зависимого старения среди клинико-диагностических параметров организма в группе из 32 пациентов в возрасте от 29 до 89 лет (14 мужчин и 18 женщин), которыми проходило геропрофилактическое воздействие L-аргинином. До и после воздействия определялся биовозраст пациента на основе функциональных данных с помощью возраст- и пол-зависимых моделей, далее рассчитывалась разница между календарным и биологическим возрастом и оценивалось изменение этой разницы до и после воздействия (дельта воздействия). Выборка пациентов разделялась по величине дельты воздействия на 2 подгруппы: в первой группе выделены пациенты с эффектом омоложения, во второй группе собраны пациенты с ускорением старения или без значительных изменений дельты воздействия. АВ анализ проведен по клинико-диагностическим параметрам до воздействия пациентов первой и второй подгрупп. Для АВ анализа применялась комбинированная методика с использованием как статистических параметров, так и методов бутстрапа. Выбор метода АВ анализа определялся свойствами распределения исследуемого клинического параметра, по которому шло сравнение подгрупп. Результаты анализа показали, что надежное, статистически значимое отличие подгрупп наблюдается по показателям: артериальное давление диастолическое (АДД) и ширина распределения тромбоцитов (RDW). В то же время по ряду показателей: общий белок, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), средний объем тромбоцитов (MPV), тест Векслера (ТВ), коэффициент атерогенности (КА) и Cholesterol – также наблюдаются статистически значимые отличия подгрупп пациентов, но они в силу малых размеров выборок сравниваемых подгрупп, могут быть ложноположительными.

**Ключевые слова:** АВ анализ, бутстрап, доверительные интервалы, геропрофилактическое воздействие, прогнозирование эффективности лечения, биовозраст.

**Для цитирования:** Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. Алгоритм выявления маркеров процесса старения организма человека методами АВ анализа при геропрофилактике L-аргинином. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии.* 2025;13(1). URL: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=1820> DOI: 10.26102/2310-6018/2025.48.1.034

## An algorithm for detecting markers of the aging process of the human body by AV analysis methods during L-arginine geroprophylaxis

O.V. Limanovskaya<sup>1</sup>, I.V. Gavrilov<sup>1,2</sup>, V.N. Meshchaninov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Ekaterinburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

**Abstract.** The article uses AB analysis to identify markers of metabolic arginine-dependent aging among clinical and diagnostic parameters of the body in a group of 32 patients aged 29 to 89 years (14 men and 18 women) who underwent geroprophylactic treatment with L-arginine. Before and after exposure, the patient's biological age was determined based on functional data using age- and sex-dependent models, then the difference between calendar and biological age was calculated and the change in this difference before and after exposure (delta exposure) was estimated. The sample of patients was divided into 2 subgroups according to the magnitude of the exposure delta: in the first group, patients with rejuvenation effect were identified, in the second group, patients with accelerated aging or without significant changes in the exposure delta were collected. The AV analysis was performed according to clinical and diagnostic parameters before exposure to patients of the first and second subgroups. For the AV analysis, a combined technique was used using both statistical parameters and bootstrap methods. The choice of the AB analysis method was determined by the distribution properties of the studied clinical parameter, according to which the subgroups were compared. The results of the analysis showed that a reliable statistically significant difference between the subgroups is observed in terms of blood pressure, diastolic, ADD, and platelet distribution width, RDW. At the same time, statistically significant differences in patient subgroups are also observed in a number of indicators (total protein, low-density lipoproteins -LDL, albumin, alanine aminotransferase-ALT, mean platelet volume-MPV, Wexler-TV test, atherogenicity coefficient-KA and Cholesterol), but due to the small sample sizes of the compared subgroups, they can be false positive.

**Keywords:** AB analysis, bootstrap, confidence intervals, geroprophylactic effect, predicting the effectiveness of treatment, bio-growth.

**For citation:** Limanovskaya O.V., Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N. An algorithm for detecting markers of the aging process of the human body by AV analysis methods during L-arginine geroprophylaxis. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2025;13(1). (In Russ.). URL: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=1820> DOI: 10.26102/2310-6018/2025.48.1.034

## Введение

Предикторами в медицине принято считать показатели состояния организма пациента, которые связаны с повышением риска возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий [1]. Для выявления предикторов часто используется сравнение групп пациентов. При сравнении групп пациентов в доказательной медицине применяются различные статистические критерии, что является неотъемлемой частью АВ анализа. Чаще всего для сравнения групп пациентов используется параметрический критерий Стьюдента для нормально распределенных данных и непараметрический критерий Манна-Уитни для численных данных с ненормальным распределением или критерий хи-квадрат для категориальных данных [2–8]. Реже используются более сложные подходы для АВ анализа групп. Так, в работе [9] для выявления связи сочетанных генотипов с мигренью применялись методы Байесовской статистики и пермутационный тест (по Westfall-Young). В то же время в АВ анализе во многих отраслях успешно применяется бутстрапирование с построением доверительных интервалов. Так, в работе [10] описываются различные методы бутстрапирования, в том числе и построение доверительных интервалов на основе бутстрапированных выборок и демонстрируется их возможность применения в эконометрике. В работе [11] бутстрап-методы применяются для исследования геомеханических явлений и процессов в массивах горных пород. В доказательной медицине бутстрап-методы также нашли применение. Так, в работе [12] бутстрап-методы построения доверительных интервалов использованы для оценки клинико-экономической эффективности двух различных методов лечения. Таким образом, оба таких подхода – как использование статистических критериев, так и бутстрап-методов –

могут быть успешно использованы для сравнения групп пациентов с целью выявления отличий между группами.

В данной работе методы АВ применены для выявления предикторов метаболического аргинин-зависимого механизма старения. АВ анализ проводился для групп пациентов до геропротективного воздействия, разделенных на 2 подгруппы по результатам оказанного геропротективного воздействия. В первую подгруппу собраны данные пациентов с положительным эффектом воздействия, во вторую подгруппу собраны данные пациентов с отрицательным эффектом или его отсутствием. Для сравнения подгрупп пациентов использовалось 2 различных подхода АВ анализа: построение доверительных интервалов на бутстрапированных выборках и использование статистических критериев для оценки нулевой гипотезы. Выбор подхода как выбор статистического параметра определялся свойствами распределения исследуемого клинического параметра в выборке, по которому велось сравнение подгрупп.

### Материалы и методы

Для выявления предикторов метаболического аргинин-зависимого механизма старения использовались клинические данные до и после геропротективного воздействия БАД L-аргинином группы из 32 пациентов в возрасте от 29 до 89 лет в которой было 14 мужчин и 18 женщин.

Биологически активная добавка (БАД) к питанию человека (пациента) «Вазотон» (торговое название L-аргинина) (фирма-производитель: Российская Федерация ЗАО «Алтайвитамины», г. Бийск) рекомендовалась к включению в пищевой рацион пациентам по 1 желатиновой капсуле (0,5 г) 2 раза в сутки в течение 1,5 месяцев для энтерального приема вместе с приемом пищи до, во время или после него. Действующее вещество – естественный метаболит организма человека – аминокислота L-аргинин, полученный в заводских условиях синтетическим путем и допущенный к применению не как лекарственный (фармацевтический) препарат с соответствующими требованиями по использованию в исследованиях, а как биологически активная добавка (БАД) к пище, утвержденная компанией производителем 14.08.2008 г. Регистрационное удостоверение RU.77.99.88.003.E.006445.05.15 от 18.05.2015, Алтайвитамины ЗАО (Россия). БАД «Вазотон» занесен также в Регистр лекарственных средств России: раздел «БАДы и др. ТАА» с характеристикой «аминокислота, служащая носителем и донором азота, ... побочные действия – не выявлены, ... противопоказания – 2 нозологии (герпес, шизофрения) и 2 физиологических состояния – беременность или кормление грудью», а также индивидуальная непереносимость. Используемое нами вещество L-аргинин, таким образом, может быть отнесено к категории имеющих минимальное количество противопоказаний и не имеющее побочных действий на организм, с неразработанным еще до конца кругом показаний, что наряду с энтеральным характером введения в организм вместе с питанием и характеристикой принадлежности к группе естественных метаболитов организма человека и делает его потенциальным геропротективным средством.

Критерии включения: Возраст испытуемых от 25 до 90 лет (мужчины и женщины), наличие у пациента одновременно нескольких (3 или более 3-х) хронических соматических патологий в нетяжелых формах и стадиях течения.

Критерии исключения: Наличие у испытуемых любых видов острых патологий, обострений хронических патологий, инфекционных заболеваний, массивных тяжелых травм, оперативных вмешательств в период не ближе 1 года до начала исследования, ампутаций, выраженной психической патологии, видимых последствий инсультов, расстройств сознания, не позволяющих выполнить функциональные пробы при

исследовании биовозраста, выраженных нарушений двигательных функций (в частности, ходьбы, стояния на ногах) и других состояний, не позволяющих проведение им оценки биологического возраста.

Анализировались 50 показателей организма из предоставленного набора функциональных, биохимических и гематологических параметров:

Функциональные показатели состояния организма человека

1. АДС – артериальное давление систолическое в мм рт. ст.  
2. АДД – артериальное давление диастолическое в мм рт. ст.  
3. АДП – разность между систолическим и диастолическим давлением в мм рт. ст.

4. ЗДВдох – время задержки дыхания на вдохе в секундах (с)

5. ЗДВыдох – время задержки дыхания на выдохе в секундах (с)

6. ЖЕЛ – жизненная емкость легких в мл

7. Масса – масса тела в кг

8. Аккомодация – аккомодация хрусталика глаза в диоптриях (дптр)

9. Острота слуха – острота слуха в децибелах (дБ) при частоте звуковых колебаний 4000 Гц

10. Статическая балансировка – время стояния на одной ноге с закрытыми глазами в секундах (с)

11. R – R – интервал R-R на электрокардиограмме пациента в мм

12. Q – T – интервал Q-T на электрокардиограмме пациента в мм

13. СОЗ – субъективная оценка здоровья в баллах (ед, балл)

14. ТВ – субтест Векслера в баллах (ед, балл)

15. bioage – биовозраст, определенный с помощью модели машинного обучения на основе функциональных данных пациента в годах

16. delta – разница календарного и биологического возраста пациента в годах

Биохимические показатели периферической крови организма человека

17. Триглицериды – содержание триглицеридов в крови в ммоль/л

18. Cholesterol – содержание холестерина крови в ммоль/л

19. ЛПВП – содержание липопротеинов высокой плотности в крови в ммоль/л

20. ЛПНП – содержание липопротеинов низкой плотности в крови в ммоль/л

21. ЛПОНП – содержание липопротеинов очень низкой плотности в крови в ммоль/л

22. КА – коэффициент атерогенности – показатель соотношения липидных фракций крови, отражающий степень риска развития атеросклеротического поражения сердца и сосудов

23. Общий белок – содержание суммарного количества всех белков в крови в г/л

24. Альбумин – содержание альбумина в крови в г/л

25. Глобулины – содержание глобулина в крови в г/л

26. Креатинин – содержание креатина в крови в мкмоль/л

27. Глюкоза – содержание глюкозы в крови в ммоль/л

28. Мочевая кислота – содержание мочевой кислоты в крови в мкмоль/л

29. Мочевина – содержание мочевины в крови в ммоль/л

30. АСТ – активность фермента аспаратаминотрансферазы в крови в Е/л

31. АЛТ – активность фермента аланинаминотрансфераза в крови в Е/л

Гематологические показатели периферической крови организма человека

32. WBC – содержание лейкоцитов в крови в ед/л ( $10^9/л$ )

33. Lymph – содержание лимфоцитов в крови в ед/л ( $10^9/л$ )

34. Mid – содержание «средних» клеток в крови (суммарно эозинофилов, базофилов и моноцитов) в ед/л ( $10^9/л$ )

35. Gran – содержание гранулоцитов в крови в ед/л ( $10^9$ /л)
36. Lymph – содержание лимфоцитов в крови в % от общего содержания лейкоцитов (%)
37. Mid – содержание «средних» клеток в крови в % от общего содержания лейкоцитов (%)
38. Gran – содержание гранулоцитов в крови в % от общего содержания лейкоцитов (%)
39. RBC – содержание эритроцитов в крови в ед/л ( $10^{12}$ /л)
40. HGB – содержание гемоглобина в крови в г/л
41. HCT – гематокрит – соотношение объема клеток (эритроцитов) и жидкой части крови в %
42. MCV – средний объем эритроцитов в fL
43. MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците в пикограммах/л
44. MCHC – средняя концентрация гемоглобина в данном объеме эритроцитов в г/л
45. RDW – степень распределения эритроцитов по объему в %
46. PLT – содержание тромбоцитов в крови в ед/л ( $10^9$ /л)
47. MPV – средний объем тромбоцитов в fL
48. PDW – ширина распределения тромбоцитов
49. PCT – содержание (массовая доля) тромбоцитов в цельной крови в %

Методы АВ анализа. Перед проведением АВ анализа проведена оценка нормальности распределения параметров в данных до воздействия. Для оценки нормальности распределения использовался модифицированный критерий D'Agostino [13]. Для нормально распределенных показателей использовался t-тест Уилча [14]. Для выявления показателей с распределением, близким к нормальному, были рассчитаны характеристики распределения показателей – коэффициент асимметрии и коэффициент эксцесса [15]. Для показателей, имеющих распределение с небольшой асимметрией (коэффициент асимметрии менялся от -0,5 до +0,5), проведено бутстрапирование выборки и построение доверительных интервалов на средних значениях бутстрапированных выборок. Для показателей, имеющих распределение, сильно отличное от нормального, использовался критерий Манна-Уитни [16].

*Метод бутстрапа* [17]. Этот метод позволяет создавать множество выборок заданного объема из начальной выборки. Суть его заключается в том, что из начальной выборки случайным образом выбираются объекты, копируются и помещаются в новую выборку.

Реализация алгоритмов выполнена на языке Python 3.11 на фреймворке Anaconda<sup>1</sup> с использованием библиотек sklearn<sup>2</sup>, scipy<sup>3</sup>, numpy<sup>4</sup>, pandas<sup>5</sup>.

## Результаты

### *Подготовка групп для АВ анализа*

На первом этапе исследования для каждого пациента в выборке до и после геропрофилактического воздействия был определен биовозраст с использованием

<sup>1</sup> Anaconda | Built to Advance Open Source AI. URL: <https://www.anaconda.com> (дата обращения: 18.11.2024).

<sup>2</sup> scikit-learn: machine learning in Python – scikit-learn 1.6.1. documentation. URL: <https://scikit-learn.org/stable/index.html> (дата обращения: 18.11.2024).

<sup>3</sup> SciPy: Fundamental algorithms for scientific computing in Python. URL: <https://www.scipy.org/index.html> (дата обращения: 18.11.2024).

<sup>4</sup> NumPy: The fundamental package for scientific computing with Python. URL: <https://numpy.org/> (дата обращения: 18.11.2024).

<sup>5</sup> pandas – Python Data Analysis Library. URL: <https://pandas.pydata.org/> (дата обращения: 18.11.2024).



возраст- и пол-зависимых моделей, построенных методами машинного обучения и разработанных нами в работе [18]. Далее рассчитывалась разница полученного биовозраста с календарным возрастом. Для оценки эффекта геропротективного воздействия было рассчитано изменение разницы биовозраста и календарного возраста до и после воздействия (дельта воздействия  $\Delta_B$ ) по формуле:

$$\Delta_B = \Delta_2 - \Delta_1, \quad (1)$$

где  $\Delta_1$  – разница между биологическим и календарным возрастом до воздействия;  $\Delta_2$  – разница между биологическим и календарным возрастом после воздействия;

Результаты расчетов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Значения изменения разницы биовозраста и календарного возраста до и после воздействия (дельта воздействия  $\Delta_B$ )

Table 1 – The values of the change in the difference of biological age and calendar age before and after exposure (delta of exposure  $\Delta_{ex}$ )

$\Delta_B$	-5	-2	-1	0	1	2	3
Число значений в выборке	2	4	2	6	2	2	6

В работе [19] нами был проведен АВ анализ показателей групп пациентов до и после геропротективного воздействия и показано, что разница биологического и календарного возраста в этих группах имеет статистически значимое отличие, причем в сторону уменьшения биовозраста. Однако, как видно по данным Таблицы 1, эта разница изменяется не только в сторону уменьшения биологического возраста, но и в сторону увеличения. Поэтому на основе полученных значений изменений разницы биологического и календарного возраста выборка была разделена на 2 подгруппы. В первой подгруппе собраны пациенты, для которых воздействие показало «омолаживающий» эффект, то есть дельта воздействия, рассчитанная по формуле 1, положительная. Во второй подгруппе выделены пациенты, для которых воздействие оказало отрицательный эффект («ускорение старения») или не оказало эффекта, то есть дельта воздействия, рассчитанная по формуле 1, отрицательная или равна 0. Параметры для каждой подгруппы приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Параметры подгрупп пациентов, полученных после разделения по дельте воздействия

Table 2 – Parameters of patient subgroups obtained after stratification by exposure delta

Подгруппа	Объем подгруппы, число пациентов	Среднее значение календарного возраста, полных лет	Среднее значение дельты воздействия в группе, лет	Среднее квадратичное отклонение дельты воздействия, лет
1	20	58	4,57	2,72
2	12	69	-8,00	8,00

### **Оценка характеристик распределения параметров в подгруппах**

Как показано в работе [20], при малых объемах выборок (менее 20) модификация критерия D'Agostino для проверки нормальности выборки имеет мощность выше, чем критерий Шапиро, широко применяемый в практике АВ анализа. Поскольку объемы подгрупп малы, для проверки нормальности данных был выбран модифицированный

критерий D'Agostino. В результате в подгруппе 1 выделено 43 параметра, имеющих нормальное распределение. В подгруппе 2 выделено 42 параметра, имеющих нормальное распределение. Однако поскольку двухвыборочный t-тест применим, только если обе выборки имеют нормальное распределение, то был сделан список параметров, которые имеют нормальное распределение в обеих подгруппах. Получено 36 параметров.

**АВ анализ подгрупп по параметрам, имеющих нормальное распределение**

Из-за малого объема полученных подгрупп при проведении сравнительного анализа полученных подгрупп был выполнен расчет минимального размера выборки для получения мощности t теста, равной 0,8. Для этого использована формула оценки объема выборки n для двухвыборочного t-теста [21]:

$$n = \frac{2 \cdot (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \cdot (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}, \tag{2}$$

где  $z_{\alpha/2}$  и  $z_{\beta}$  – критические значения стандартного нормального отклонения при  $\alpha/2$  и  $\beta$ . При  $\alpha = 0,05$   $z_{\alpha/2} = 1,96$   $\beta = 0,8$   $z_{\beta} = 0,84$ ;  $\sigma_1^2$  и  $\sigma_2^2$  – дисперсии выборок 1 и 2;  $\mu_1$  и  $\mu_2$  – средние значения оцениваемого параметра в выборках 1 и 2.

Малый объем выборки снижает мощность критерия, и поэтому возрастает вероятность ошибки второго рода, когда возможно получение ложноположительного результата. При этом, если нулевая гипотеза t-теста подтверждается, то снижение мощности критерия не влияет на результат теста. Поэтому проведен АВ анализ параметров, имеющих нормальное распределение в обеих подгруппах. В тех случаях, когда получено p\_value больше 0,05, недостаточный объем выборки не играет роли. Нулевой гипотезой для всех параметров служило предположение о том, что нет отличия параметра между подгруппами, альтернативной гипотезой, что таковое отличие есть. В Таблице 3 собраны параметры, p\_value которых при проверке t-теста, были меньше 0,05. В Таблице 3 представлены статистические характеристики параметров, p\_value t-теста Уилча и оценки объемов выборок.

Таблица 3 – Результат t-теста для параметров, имеющих нормальное распределение в обеих выборках с оценкой минимального объема выборки  
Table 3 – The result of the t-test for parameters having a normal distribution in both samples with an estimate of the minimum sample size

Параметр, ед. измерения	Среднее значение параметра в подгруппе 1	Среднее квадратичное отклонение параметра в подгруппе 1	Среднее значение параметра в подгруппе 2	Среднее квадратичное отклонение параметра в подгруппе 2	Минимальный объем выборки	P_value
Общий белок, г/л	69,55	4,06	62,90	5,59	17	0,003
АДД мм рт. ст.	79,6	5,50	66,0	9,91	11	0,0008
ЛПНП ммоль/л	3,41	0,60	2,76	0,56	25	0,006
КА	3,607	0,927	2,767	0,746	31	0,011
Альбумин г/л	49,57	3,00	44,71	3,65	14	0,001
АЛТ, Е/л	15,89	6,85	11,28	4,95	52	0,037
MPV, fL	8,60	0,74	8,17	0,44	61	0,047
ТВ ед, балл	46,00	21,83	24,67	21,88	33	0,017

Как видно по данным Таблицы 3, ряд параметров – общий белок, ЛПНП, альбумин, АЛТ, МРV, ТВ и КА дают ложноположительные результаты по t-тесту, поскольку объем выборки не достаточен для надежной оценки по ним. В то же время различие между группами по АДД статистически значимо при данных объемах выборки.

По параметрам, дающим ложноположительные результаты, построены доверительные t-интервалы, рассчитанные по формуле<sup>6</sup>:

$$\bar{X} \pm t_{1-\alpha/2} \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

где  $\bar{X}$  – среднее значение параметра в выборке,  $t_{1-\alpha/2}$  – критическое значение t критерия при заданном значении  $\alpha = 0,05$  и объеме выборки, S – выборочное стандартное отклонение, n – объем выборки

Результаты расчета доверительных t интервалов приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Доверительные t интервалы для параметров с ложноположительным результатом  
Table 4 – Confidence t intervals for parameters with a false positive result

Параметр, единицы измерения	Доверительный интервал в подгруппе 1, n = 20, t = 2,201	Доверительный интервал в подгруппе 2, n = 12, t = 2,093
Общий белок, г/л	69,55±1,90	4,06±3,55
ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,28	0,60±0,35
КА	3,61± 0,43	0,93±0,47
Альбумин, г/л	49,57±1,40	3,00±2,32
АЛТ, Е/л	15,89±3,04	6,85±3,15
МРV, fL	8,60±0,34	0,74±0,28
ТВ ед, балл	46,00±10,22	21,83±13,90

Как видно по данным Таблицы 4, доверительные t интервалы по всем исследуемым параметрам не пересекаются, что дает возможность предполагать, что отличия по этим параметрам между группами есть.

#### ***АВ анализ подгрупп по параметрам, имеющих распределение, близкое к нормальному***

Для выявления параметров, имеющих распределение не нормальное, но близкое к нему, использовался расчет коэффициентов асимметрии и эксцесса распределения параметра по формулам (4) и (5), соответственно [15].

Коэффициент асимметрии  $g_1$  рассчитывался по формуле:

$$g_1 = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{S^3}. \quad (4)$$

Коэффициент эксцесса рассчитывался по формуле:

$$g_2 = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{S^4} - 3, \quad (5)$$

где n – объем выборки, S – выборочное стандартное отклонение,  $\bar{x}$  – среднее значение параметра в выборке,  $x_i$  – значение параметра в выборке.

<sup>6</sup> Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. Москва: Издательство Юрайт; 2025. 479 с.



Все параметры, значение коэффициента асимметрии которых попали в диапазон от -0,5 до +0,5, но при этом не равны 0, приняты как параметры с распределением, близким к нормальному. Таковых в первой подгруппе обнаружено 35, во второй подгруппе – 25, в обеих подгруппах – 16. Из них были удалены те параметры, которые после применения модифицированного теста D’Agostino были отнесены к нормально распределенным. Таким образом, получено 5 параметров, имеющих распределение, близкое к нормальному. Для них в Таблице 5 приведены результаты расчета коэффициентов асимметрии и эксцесса по формулам (4) и (5).

Таблица 5 – Значения асимметрии и эксцесса распределения параметров, имеющих распределение, близкое к нормальному  
Table 5 – The values of the skewness and kurtosis of the distribution of parameters having a distribution close to normal

Параметр, единица измерения	Значения коэффициента асимметрии		Значения коэффициента эксцесса	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2
RDW, %	-0,09	-0,05	-0,46	-1,79
Cholesterol, ммоль/л	-0,31	-0,32	-1,47	-0,81
Lymph, 10 <sup>9</sup> /л	-0,01	-0,17	-0,44	-0,84
R – R, мм	-0,03	-0,18	-1,35	-1,17
Дельта биологического и календарного возраста, лет	0,06	0,18	-1,47	-1,68

Как видно из Таблицы 5, распределения почти всех параметров, кроме дельты биовозраста и календарного возраста, имеют отрицательную асимметрию, что показывает тяжелый левый хвост. Коэффициенты эксцесса показывают, что распределения имеют большой разброс и сглаженную вершину, а в некоторых случаях, как в случае дельты биовозраста и календарного возраста и R-R показателя, распределения близки к равномерному.

Поскольку распределения этой группы параметров не являются нормальными для получения распределений ближе к нормальному использовался подход с бутстрапированными выборками и оценкой среднего значения по ним. Методом бутстрапа с возвращением строилось 100000 новых выборок. Для каждой новой выборки рассчитывалось среднее значение в выборке. В результате получали выборку из 100 000 средних значений по заданному параметру, распределения которых уже ближе к нормальному, что показывают оценки коэффициентов эксцесса и асимметрии, рассчитанные для полученных выборок по каждому параметру (Таблица 6).

Таблица 6 – Значения асимметрии и эксцесса распределения в выборке средних значений, полученных после бутстрапирования  
Table 6 – The values of the skewness and kurtosis of the distribution in the sample of the average values obtained after bootstrapping

Параметр, единица измерения	Значения коэффициента асимметрии		Значения коэффициента эксцесса	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2
RDW, %	-0,02	-0,01	-0,03	-0,17
Cholesterol, ммоль/л	-0,10	-0,10	-0,06	-0,05
Lymph, 10 <sup>9</sup> /л	-0,09	-0,04	-0,09	-0,06

Таблица 6 (продолжение)

Table 6 (continued)

R – R мм	-0,004	-0,05	-0,08	-0,15
Дельта биологического и календарного возраста, лет	0,01	0,05	-0,08	-0,16

На основе полученных выборок средних значений строились доверительные интервалы по каждому параметру для каждой подгруппы. Различия между подгруппами считались статистически значимыми, если построенные доверительные интервалы для данного параметра не пересекались. В Таблице 7 приведены полученные доверительные интервалы для данных 5 параметров.

Таблица 7 – Значения доверительных интервалов параметров, полученные на бутстрапированных выборках

Table 7 – The values of the confidence intervals of the parameters obtained from bootstrapped samples

Параметр, единица измерения	Доверительный интервал медианных значений в подгруппе 1		Доверительный интервал медианных значений в группе 2	
	Начало интервала	Конец интервала	Начало интервала	Конец интервала
RDW, %	11,82	12,20	12,31	13,72
Cholesterol, ммоль/л	4,71	5,48	4,01	4,70
Lymph, 10 <sup>9</sup> /л	2,44	2,97	2,13	2,71
R – R, мм	0,78	0,91	0,76	0,90
Дельта биологического и календарного возраста, лет	-3,10	-0,50	-2,83	-0,41

Как можно видеть по результатам Таблицы 7, наблюдаются статистически значимые отличия по RDW в % и по Cholesterol в ммоль/л. Но доверительные интервалы подгрупп по содержанию холестерина очень, и этот результат не надежный.

***АВ анализ подгрупп по параметрам, имеющим распределение, отличное от нормального***

Параметры пациентов, которые не вошли ни в группу нормально распределенных, ни в группу параметров, имеющих распределение, близкое к нормальному, имеют неизвестное распределение, сильно отличающееся от нормального. Всего в этой группе 10 параметров. Для АВ анализа этой группы параметров использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Объемов выборки для использования этого параметра, согласно первоисточнику [22], достаточно, поскольку в первоисточнике указывается минимальный объем выборки в 3 элемента. Нулевой гипотезой было утверждение об отсутствии статистически значимых отличий групп по выбранному параметру, альтернативной гипотезой было наличие статистически значимых отличий групп по выбранному параметру. Результаты анализа (p\_value) для каждого параметра приведены в Таблице 8.

Как показали результаты анализа (Таблица 8), ни для одного из этих параметров нельзя опровергнуть нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых отличий между группами по выбранному параметру.

Таблица 8 – Значения p\_value теста Манна Уитни по АВ анализу подгрупп по параметрам, имеющим распределение далекое от нормального  
Table 8 – The p\_value values of the Mann Whitney AV subgroup analysis for parameters with a far-from-normal distribution

Параметр, единица измерения	Значение p value
Триглицериды, ммоль/л	0,192
ЛПОНП, ммоль/л	0,192
Mid %	0,079
MCV, fL	0,284
MCH, pg	0,234
PDW	0,623
АДП, мм рт. ст.	0,063
ЖЕЛ, мл	0,219
Острота слуха, дБ	0,214
Стат. балансировка, с	0,133

### Обсуждение

Результаты сравнительного анализа подгрупп показателей пациентов до воздействия показали, что надежное статистически значимое отличие между группами наблюдается по 2 показателям – АДД и RDW в %. Причем по АДД в подгруппе пациентов с положительным эффектом от геропротективного воздействия аргинином наблюдается повышенное значение (среднее значение около 80 мм. рт. ст.), чем в подгруппе пациентов с отсутствием эффекта либо с отрицательным эффектом (среднее значение 66 мм рт. ст.). Значение RDW в % в подгруппе с положительным эффектом немного ниже (среднее значение 12,02 %), чем в подгруппе с отсутствием эффекта либо с отрицательным эффектом (среднее значение 12,98 %). Кроме того, t-тест Уилча показал наличие статистически значимого отличия подгрупп по общему белку, ЛПНП, КА, альбумину, АЛТ, MPV, ТВ. Хотя эти результаты и могут быть ложноположительными из-за малого размера выборок в подгруппах, но доверительные t интервалы сравниваемых подгрупп по всем этим показателям не пересекаются и далеки друг от друга. Кроме того, средние значения этих показателей значительно больше в подгруппе с положительным эффектом по сравнению с подгруппой с отсутствием эффекта или отрицательным эффектом (Таблица 4). Поэтому эти показатели могут быть претендентами в предикторы метаболического аргинин-зависимого механизма старения.

Также можно выделить показатель Cholesterol (в ммоль/л) в качестве вероятного претендента в предикторы. По доверительным интервалам, построенным на средних значениях бутстрапированных выборок, доверительные интервалы исследуемых подгрупп не пересекаются, но очень близки. В подгруппе с положительным эффектом наблюдается некоторое увеличение показателя (среднее значение 5,1 ммоль/л) по сравнению с подгруппой с отсутствием эффекта или с отрицательным эффектом (среднее значение 4,4 ммоль/л).

### Заключение

В работе проведено исследование по выявлению предикторов метаболического аргинин-зависимого механизма старения методом сравнения показателей пациентов до воздействия, разделенных на подгруппы по результатам воздействия. Данные по показателям пациентов для проведения сравнительного анализа были разделены на 2 подгруппы по величине дельты воздействия. В одну подгруппу были собраны

показатели пациентов, для которых дельта воздействия была положительной, то есть воздействие оказало «омолаживающий» эффект, во вторую подгруппу собраны показатели пациентов, для которых воздействие не оказало положительного эффекта. В сравнительном анализе использовались как классические методы АВ-анализа с применением параметрических и непараметрических критериев, так и метод с построением доверительных интервалов на бутстрапированных выборках. Выбор метода анализа определялся свойствами распределения параметра.

Для этого проведено исследование распределения показателей пациентов до воздействия. В ходе этого исследования оценены коэффициенты асимметрии и эксцесса, проверена нормальность распределения модифицированным критерием. После чего выделены 3 группы параметров: параметры, имеющие нормальное распределение; параметры, распределение которых близко к нормальному; параметры, распределение которых далеко от нормального.

Для группы параметров, имеющих нормальное распределение, проведен АВ анализ с использованием т-теста Уилча. Из-за малой величины выборок для каждого параметра вычислялся необходимый минимальный объем выборки, и если он был меньше имеющихся выборок, то результаты теста принимались. В противном случае результаты теста считались как ложноположительные.

Для группы параметров, имеющих распределение, близкое к нормальному, использовался бутстрап-подход для получения бутстрапированных выборок с последующим вычислением среднего значения по ним. Использование бутстрапирования выборок позволило приблизить параметры распределения показателей к нормальному распределению и рассчитать доверительные интервалы по ним.

Для группы параметров, имеющих распределение, далекое от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

В результате выявлено 2 показателя, по которым наблюдается надежное статически значимое отличие показателей пациентов до воздействия. Это артериальное давление диастолическое (АДД) и степень распределения эритроцитов по объему в % (RDW). В то же время по ряду показателей также есть статистически значимые отличия. Это показатели: общий белок, содержание липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА), альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), средний объем тромбоцитов (MPV), тест Векслера (ТВ). Однако из-за недостаточного объема исследуемых подгрупп эти результаты могут быть ложноположительными. Тем не менее по всем эти показателям наблюдаются повышенные значения в подгруппе с положительным эффектом по сравнению с подгруппой с отрицательным эффектом или его отсутствием. Кроме того, доверительные интервалы этих показателей по подгруппам не пересекаются и далеки друг от друга. Поэтому эти показатели можно рассматривать как возможные претенденты в предикторы метаболического аргинин-зависимого механизма старения. Также возможным кандидатом в предикторы может быть показатель Cholesterol, который имеет несколько повышенное значение в подгруппе с положительным эффектом.

Применение комбинированной методики сравнительного анализа, включающей в себя как использование статистических критериев, так и метод бутстрапа, позволило выявить показатели, которые можно рассматривать как предикторы метаболического аргинин-зависимого механизма старения. Такими показателями можно считать АДД и ширину распределения тромбоцитов (RDW). Но стоит обратить внимание и на ряд дополнительных показателей: общий белок, липопротеины очень низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА), альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), средний объем тромбоцитов (MPV), тест Векслера (ТВ) и Cholesterol.

Выявленная нами неоднородность по вкладу в отображение как процесса старения, так и в условиях его метаболической коррекции различных показателей состояния организма позволит в дальнейшем при формировании лабораторно- и функционально-диагностических панелей показателей для измерения биовозраста человека отдавать предпочтение одним из них по отношению к другим.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Вельков В.В. Предикторы: инфаркты и инсульты можно предотвратить, если вовремя оценить их риск. *Главный врач Юга России*. 2008;(2):12–16.
2. Давидович И.М., Афонасков О.В. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности. *CardioСоматика*. 2013;4(2):11–15.  
Davidovich I.M., Afonaskov O.V. Arterial hypertension in young men, officers of land forces: psychophysiological peculiarities. *CardioSomatics*. 2013;4(2):11–15. (In Russ.).
3. Колядич М.И., Шапошник И.И. Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой. *CardioСоматика*. 2013;4(2):15–19.  
Kolyadich M.I., Shaposhnik I.I. Correction of cardiovascular disorders in diabetic patients with depressive symptoms. *CardioSomatics*. 2013;4(2):15–19. (In Russ.).
4. Эфрос Л.А., Самородская И.В. Оценка выживаемости больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от прохождения этапов реабилитации. *CardioСоматика*. 2013;4(2):37–42.  
Efros L.A., Samorodskaya I.V. Evaluation of patients survival with coronary heart disease after coronary bypass surgery depending on the passage of recovery phase. *CardioSomatics*. 2013;4(2):37–42. (In Russ.).
5. Миронов С.А., Артифексов С.Б. Предикторы эффективности терапии гомеостатических постстрессорных нарушений. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(1):117–120. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.15>  
Mironov S.A., Artifeksov S.B. Predictors of Therapy Efficacy for Homeostatic Post-stress Disorders. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(1):117–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.15>
6. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Андреева Г.Ф. Соль и артериальная гипертензия. Возможности немедикаментозной профилактики артериальной гипертензии коррекцией питания в организованной популяции у мужчин и женщин от 25 до 49 лет в течение 3-летнего периода. *CardioСоматика*. 2013;4(2):52–57.  
Molchanova O.V., Britov A.N., Andreeva G.F. Salt and hypertension. Possibilities of the non-drug prevention of hypertension by dietary correction in an organized population of 25-to-49-year-old men and women for 3 years. *CardioSomatics*. 2013;4(2):52–57. (In Russ.).
7. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Ледяева А.А., Цома В.В., Чумачек Е.В. Сравнительный анализ эффективности применения селективного б-адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. *CardioСоматика*. 2013;4(2):57–66.  
Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Ledyayeva A.A., Tsoma V.V., Chumachek E.V. Comparative analysis of the efficiency of the selective b-blocker nebivolol and the angiotensin ii receptor blocker valsartan in men with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. *CardioSomatics*. 2013;4(2):57–66. (In Russ.).



8. Бубнова М.Г., Семенова Е.Г., Аронов Д.М., Батышева Т.Т. Влияние разных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели функции эндотелия и мозгового кровотока у больных с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, осложненной ишемическим мозговым инсультом. *CardioСоматика*. 2013;4(2):72–80.  
Bubnova M.G., Semenova E.G., Aronov D.M., Batysheva T.T. Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins, endothelial function, and cerebral blood flow in patients with hyperlipidemia and cerebral ischemic stroke-complicated hypertension. *CardioSomatics*. 2013;4(2):72–80. (In Russ.).
9. Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А. и др. Генетические предикторы терапевтического ответа при мигрени. *Российский журнал боли*. 2020;18(4):19–23. <https://doi.org/10.17116/pain20201804119>  
Azimova Yu.E., Klimov E.A., Naumova E.A., et al. Hereditary predictors of therapeutic response in migraine. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(4):19–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201804119>
10. Дэвидсон Р. Бутстрапирование эконометрических моделей. *Квантиль*. 2007;(3):13–36.  
Davidson R. Bootstrapping econometric models. *Quantile*. 2007;(3):13–36. (In Russ.).
11. Лосев А.С. Бутстреп методы построения доверительных интервалов оценки параметров модели зональной дезинтеграции горных пород вокруг подземной выработки. *Вестник Дагестанского государственного технического университета. Технические науки*. 2017;44(4):114–121. <https://doi.org/10.21822/2073-6185-2017-44-4-114-121>  
Losev A.S. Bootstrapping methods for constructing confidence intervals for the estimation of model parameters of the zonal disintegration of rocks around underground excavations. *Herald of Dagestan State Technical University. Technical Sciences*. 2017;44(4):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.21822/2073-6185-2017-44-4-114-121>
12. Симонов А.Н., Реброва О.Ю. Доверительные бутстреп-интервалы для инкрементного показателя клинико-экономической эффективности медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2013;(1):36–41.  
Simonov A.N., Rebrova O.Yu. Confidence Bootstrap Intervals for Clinical Economical Estimates. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2013;(1):36–41. (In Russ.).
13. D'Agostino R., Pearson E.S. Tests for Departure from Normality. Empirical Results for the Distributions of  $b_2$  and  $\sqrt{b_1}$ . *Biometrika*. 1973;60(3):613–622. <https://doi.org/10.2307/2335012>
14. Welch B.L. The Generalization of 'Student's' Problem when Several Different Population Variances are Involved. *Biometrika*. 1947;34(1/2):28–35. <https://doi.org/10.2307/2332510>
15. Zwillinger D., Kokoska S. *CRC Standard Probability and Statistics Tables and Formulae*. New York: Chapman & Hall; 2000. 568 p.
16. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50–60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
17. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics*. 1979;7(1):1–26. <https://doi.org/10.1214/aos/1176344552>
18. Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Лисовенко А.С. Построение гендерно- и возрастзависимых моделей оценки биовозраста на основе функциональных данных организма пациента. *Моделирование, оптимизация и*

- информационные технологии. 2024;12(2). <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2024.45.2.012>
- Limanovskaya O.V., Gavrilov I.V., Meshchaninov V.N., Lisovenko A.S. Building gender- and age-dependent models for assessing bio-age based on the functional data of the patient's body. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2024;12(2). (In Russ.). <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2024.45.2.012>
19. Лимановская О.В., Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В. Применение АВ анализа для оценки эффективности результатов геропрофилактического воздействия БАД L-аргинином. В сборнике: *Современные исследования в контексте глобальной трансформации и цифровизации: Сборник статей II Международной научно-практической конференции, 23 сентября 2024 года, Петрозаводск, Россия*. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука»; 2024. С. 44–48.
- Limanovskaya O.V., Meshchaninov V.N., Gavrilov I.V. The use of A/B testing to evaluate the effectiveness of the results of the geroprophylactic effect of dietary supplements with L-arginine. In: *Sovremennye issledovaniya v kontekste global'noi transformatsii i tsifrovizatsii: Sbornik statei II Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 23 September 2024, Petrozavodsk, Russia*. Petrozavodsk: Mezhdunarodnyi tsentr nauchnogo partnerstva "Novaya Nauka"; 2024. pp. 44–48. (In Russ.).
20. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Сравнительный анализ критериев проверки отклонения распределения от нормального закона. *Метрология*. 2005;(2):3–24.
21. Sakpal T.V. Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Perspectives in Clinical Research*. 2010;1(2):67–69.
22. Fagerland M.W., Sandvik L. The Wilcoxon–Mann–Whitney test under scrutiny. *Statistics in Medicine*. 2009;28(10):1487–1497. <https://doi.org/10.1002/sim.3561>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Лимановская Оксана Викторовна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий Центра специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация.

*e-mail*: [limanovskaya@mail.ru](mailto:limanovskaya@mail.ru)

ORCID: [0000-0002-2084-3916](https://orcid.org/0000-0002-2084-3916)

**Гаврилов Илья Валерьевич**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий Центра специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация.

*e-mail*: [iliagavrilov18@yandex.ru](mailto:iliagavrilov18@yandex.ru)

ORCID: [0000-0003-0806-1177](https://orcid.org/0000-0003-0806-1177)

**Oksana V. Limanovskaya**, Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Anti-Aging Technologies of Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Yekaterinburg, the Russian Federation.

**Ilya V. 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 of Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Yekaterinburg, the Russian Federation.

**Мещанинов Виктор Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией антивозрастных технологий Центра специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация.

*e-mail:* [mv-02@yandex.ru](mailto:mv-02@yandex.ru)

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

**Viktor N. Meshchaninov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry of Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Anti-Aging Technologies of Specialized Medical Care Center of Medical Cell Technology Institute, Yekaterinburg, the Russian Federation.

*Статья поступила в редакцию 11.02.2025; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 20.03.2025.*

*The article was submitted 11.02.2025; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 20.03.2025.*