

УДК 616.1:004.056.5
МРНТИ 76.25.10

<https://doi.org/10.55452/1998-6688-2025-22-3-243-270>

^{1*}**Сулейменова М.У.**,
магистр, ORCID ID: 0009-0003-8553-5353,
*e-mail: madekin940@gmail.com
²**Манапова А.Қ.**,
магистр, ORCID ID: 0000-0003-1548-7061,
e-mail: manapova.a.k.math@gmail.com
¹**Абзалиев К.Б.**,
д.мед.н., ORCID ID: 0000-0003-2452-854X,
e-mail: abzaliev_kuat@mail.ru
¹**Абзалиева С.А.**,
к.мед.н., ORCID ID: 0009-0004-9802-0129,
e-mail: abzalieva.symbat@gmail.com
³**Шоманов А.С.**,
PhD, ORCID ID: 0000-0001-8253-7474,
e-mail: adai.shomanov@nu.edu.kz
⁴**Чен С.**,
PhD, ORCID ID: 0000-0002-2690-3588,
e-mail: simingchen3@gmail.com

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

²Институт математики и математического моделирования, г. Алматы, Казахстан

³Назарбаев университет, г. Астана, Казахстан

⁴Фуданьский университет, г. Шанхай, Китай

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Аннотация

В данном исследовании представлен инновационный подход к прогнозированию риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на основе комплексного анализа клинических, иммунологических и биохимических маркеров с использованием методов математического моделирования и машинного обучения. Исходные данные включают показатели гуморального и клеточного иммунитета (CD59, CD16, IL-10, CD14, CD19, CD8, CD4 и др.), цитокины и маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, цитокины и маркеры воспаления (TNF, GM-CSF, CRP), факторы роста и ангиогенеза (VEGF, PGF), белки, участвующие в апоптозе и цитотоксичности (перфорин, CD95), а также показатели функции печени, почек, окислительного стресса и сердечной недостаточности (альбумин, цистатин С, N-концевой про-B-тип натрийуретического пептида (NT-proBNP), супероксиддисмутаза (SOD), С-реактивного белка (CRP), холинэстеразы (ChE), холестерина и скорости клубочковой фильтрации (GFR)). Также учитываются клинические и поведенческие факторы риска: артериальная гипертензия (АГ), перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ), аортокоронарное шунтирование (АКШ) и/или стентирование, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), сахарный диабет (СД), а также образ жизни (курение, употребление алкоголя, уровень физической активности), образование, индекс массы тела (ИМТ). В исследование было включено 52 пациента в возрасте 65 лет и старше. На основе полученных клинических, биохимических и иммунологических данных с помощью методов математического моделирования и машинного обучения была разработана модель прогнозирования риска преждевременного сердечно-сосудистого старения. Целью исследования была разработка прогностической модели, позволяющей на ранней стадии выявлять предрасположенность к развитию ССЗ и их осложнений. Для решения задачи прогнозирования были использованы численные методы математического моделирования, в том числе методы Рунге–Кутты, Адамса–Башфорта и обратного направления Эйлера, что позволило с высокой точностью описать динамику изменений биомар-

керов и состояния пациентов во времени. Наибольшую ассоциацию с процессами старения продемонстрировали HLA-DR (50%), CD14 (41%) и CD16 (38%). ИМТ коррелировал с фактором роста плаценты (37%). Скорость клубочковой фильтрации положительно коррелировала с физической активностью (47%), тогда как активность SOD отрицательно коррелировала с ней (48%), что отражает снижение антиоксидантной защиты. Полученные результаты позволяют повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистого риска и сформировать персонализированные рекомендации по профилактике и коррекции его развития.

Ключевые слова: биомаркеры, старение сердечно-сосудистой системы, машинное обучение, математическое моделирование, старение иммунной системы, прогнозирование.

Введение

Болезни системы кровообращения, несмотря на значительный прогресс в диагностике и терапии, занимают лидирующие позиции среди всех причин смертности и инвалидности во всем мире. По данным ВОЗ, на их долю приходится более 30% всех тестов смерти, что подчеркивает необходимость раннего выявления факторов риска и разработки высокоточных прогностических моделей [1].

Традиционные подходы к прогнозированию развития ССЗ, основанные на ограниченном числе биомаркеров, зачастую недостаточно чувствительны для индивидуальной оценки риска, особенно в популяциях с атипичным клиническим профилем [2]. В связи с этим возрастает интерес к интегративным методам анализа, позволяющим учитывать системный характер патогенеза ССЗ [3, 4]. Иммунные маркеры, такие как CD16, CD56, IL-10, TNF- α и цитотоксические белки (перфорин, CD95), играют ключевую роль в развитии хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [5, 6]. Наряду с этим белки метаболического и сосудистого профиля – альбумин, NT-proBNP, VEGF, цистатин С – все чаще рассматриваются в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. Поведенческие и социальные факторы – курение, физическая активность, уровень образования – также оказывают существенное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы [9].

Разработка математических моделей, учитывающих многомерные взаимосвязи между этими переменными, представляет особую ценность для описания динамики биомаркеров и физиологических процессов. В настоящем исследовании используются такие методы, как метод Рунге–Кутты, метод Адамса–Башфорта и обратный метод Эйлера, которые позволяют более точно аппроксимировать изменения параметров во времени и учитывать индивидуальные особенности пациентов [10, 11].

Таким образом, целью настоящей работы является разработка и валидация математической модели прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний на основе комплексного анализа клинических, иммунологических и биохимических показателей с использованием численных методов и алгоритмов машинного обучения.

Биологический возраст (БВ) в настоящее время рассматривается как более точный индикатор процессов старения по сравнению с хронологическим возрастом [12]. Однако до сих пор не существует универсального подхода или набора показателей, позволяющих достоверно и воспроизводимо оценивать скорость биологического старения в различных популяциях.

Либерт и соавторы разработали модель, которая прогнозирует биологический возраст человека на основе физиологических показателей, таких как давление, сила и реакция, полученных из данных Британского биобанка. Несмотря на ограничения, связанные с поперечным характером данных и предположением о постоянной скорости старения, результаты были подтверждены на подгруппе участников с повторными измерениями [13]. Метод оказался надежным и может быть использован для оценки биологического возраста и выявления факторов, способных замедлить старение.

Математическое моделирование показало влияние поведенческих и клинических факторов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [14]. Использо-

ние методов Рунге–Кутты, Адамса–Башфорта и обратного Эйлера для описания динамики факторов риска позволило разработать модель, продемонстрировавшую высокую прогностическую точность [15]. Представленная модель может стать полезным инструментом для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения пожилых людей, а также для увеличения продолжительности активной жизни.

Актуальным направлением в изучении возрастных изменений иммунной системы является изучение феномена иммунного старения (иммуносенесценции). Уникальный возраст-ассоциированный иммунный профиль характерен для иммунотипов, которые лучше отражают индивидуальные особенности иммунной системы, чем хронологический возраст, и обладают высокой стабильностью в течение года [16]. Так, применение математической модели продемонстрировало высокую чувствительность аутоантител к тропонину I (сTnI), альфа-актину (ACTC1) и бета-миозину (MYH7B) на доклинических стадиях повреждения миокарда, в отличие от традиционных маркеров, информативных на стадии необратимых изменений кардиомиоцитов [17]. Эти кардиоспецифические иммуноглобулины представляют собой перспективные биомаркеры для раннего выявления кардиальных изменений. Внедрение их в клиническую практику требует стандартизации протоколов и проведения дальнейших исследований на больших выборках.

Метаболические нарушения также способствуют преждевременному старению. Согласно математической модели, основанной на биохимических параметрах, анализ мононуклеарных клеток крови 196 ССS пациентов, перенесших онкологические заболевания в детском возрасте, показал, что метаболический возраст клеток ССS превышает их реальный возраст [18]. Эти результаты указывают на возможные цели для фармакологического воздействия, направленного на восстановление функции митохондрий и предотвращение возрастных патологий.

Антиоксидантный фермент СОД катализирует превращение супероксидных радикалов в менее вредные молекулы, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения и преждевременного старения. В исследовании Мао С. и соавторов было показано, что активность СОД может служить прогностическим биомаркером смертности у пожилых женщин [19]. Необходимы дальнейшие исследования для полного понимания того, как активность СОД коррелирует со старением, и определения ее потенциала в качестве надежного биомаркера старения и возрастных заболеваний.

Другой биомаркер, традиционно используемый для оценки функции почек, низкомолекулярный белок цистатин С, обладает интересным потенциалом в качестве предиктора старения. Например, у людей с высоким уровнем цистатина С риск развития когнитивных или физических нарушений был на 39% выше, чем у людей с нормальным или низким его уровнем. Более высокие уровни цистатина С, даже при относительно нормальной функции почек, связаны с ранним старением [20]. Была обнаружена положительная и нелинейная связь между соотношением альбумина и глобулина и когнитивной функцией у пожилых американцев. Поддержание соотношения альбумина и глобулина в пределах нормы может быть одной из терапевтических стратегий, направленных на ограничение прогрессирования когнитивных нарушений у пожилых людей [21]. Недавние исследования также показали потенциал NT-proBNP, который традиционно используется для диагностики и оценки тяжести сердечной недостаточности. Представленные данные позволяют предположить, что он может быть использован в прогностических целях или в качестве суррогатной конечной точки в эпидемиологических и интервенционных исследованиях в качестве наиболее точного маркера биологического возраста. Однако следует учитывать, что на его уровень влияют как старение, так и состояние сердечно-сосудистой системы [22]. Таким образом, несмотря на многообещающие данные о прогностической значимости вышеперечисленных биомаркеров как потенциальных предикторов старения, необходимы дополнительные исследования для определения их достоверности.

Мохамед З. Сайед-Ахмед в своей статье рассматривает интеграцию методов математического моделирования и глубокого обучения (CNN, RNN) для повышения точности прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23]. Предлагается многоэтапный подход: сначала используются дифференциальные модели, затем применяется глубокое обучение для извлечения признаков из больших наборов данных. Результаты показывают, что комбинированный подход значительно превосходит традиционные методы машинного обучения, особенно благодаря учету временной динамики и способности обнаруживать скрытые закономерности в физиологических данных. Аналогичный подход был использован для разработки высокоточного искусственного интеллекта (ИИ) для прогнозирования сердечно-сосудистого старения у людей старше 60 лет. Модель, построенная с использованием алгоритма XGBoost, оказалась наиболее эффективной, продемонстрировав точность 91% и значение AUC 0,8333, превосходя классические статистические методы, такие как логистическая регрессия и алгоритм k-ближайших соседей (k-NN). Модель позволяет оценить риски преждевременного старения с учетом ключевых иммунных маркеров, а также клинических и поведенческих показателей [24]. Abhishek и др., используя методы интеллектуального анализа данных и алгоритмы машинного обучения для прогнозирования риска ССЗ на основе медицинских записей, выявили значимые закономерности. Особое внимание уделяется сравнению различных методов вменения пропущенных данных и построению моделей с использованием алгоритма CatBoost. Разработанная модель достигла точности 91% на венгерском наборе данных [25]. Полученные результаты подтверждают потенциал машинного обучения для повышения точности диагностики и прогностических подходов.

Таким образом, разработка математических моделей, учитывающих многомерные взаимосвязи между различными переменными, открывает новые возможности в прогнозировании риска ССЗ. Ценность представляют численные методы, используемые для описания динамики биомаркеров и физиологических процессов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 52 человека в возрасте 60 лет и старше, которые находились под наблюдением в поликлиниках и медицинских центрах г. Алматы. По половому составу выборка включала 18 мужчин (35%) и 34 женщины (65%). Средний возраст мужчин составлял $82,9 \pm 10,0$ лет, а женщин – $81,5 \pm 10,0$ лет. Участники были разделены на две группы в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. В первую группу вошли 30 человек с подтвержденным анамнезом ССЗ, во вторую – 22 человека без сердечно-сосудистых заболеваний. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, известный туберкулез, острые инфекционные заболевания в течение 3 месяцев до включения в исследование, психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, диагностированная аллергическая реакция любого типа, отказ от участия в исследовании. Все участники были надлежащим образом проинформированы о целях, методах и условиях исследования, после чего дали добровольное и осознанное согласие на участие.

Для анализа иммунологических параметров у пациентов было взято 50 мкл венозной крови, которая в течение 2 часов была доставлена в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии. Образцы окрашивали моноклональными антителами (mAb), произведенными компанией Becton Dickinson (BD), направленными против CD4, CD8, CD16, CD56, CD14, CD19, CD95, HLA-DR⁺ для обнаружения рецепторов на поверхности клеток. В пробирку добавляли 5 мкл антител, перемешивали на вихревом смесителе и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. После инкубации проводили лизис с использованием буфера BD FACS Lyse Lysing Buffer, снова инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Образцы центрифугировали в течение 5 минут при 300g и удаляли супернатант. Затем проводили пермеабиллизацию мембран с помощью раствора Cytotfix/

Cytoperm и окрашивание внутриклеточных рецепторов с помощью антител против TNF, GM-CSF, VEGFR-2, IPGF и Per-forin. Исследование иммунного статуса проводили на проточном цитофлуориметре BD FACS CALIBUR (США) с использованием программного обеспечения CELL Quest.

Для биохимического анализа у пациентов взимали венозную кровь в объеме 3–5 мл в вакуумные пробирки без антикоагулянта и в течение 2 часов доставляли в лабораторию клинической диагностики. Биохимические показатели определяли с помощью автоматического биохимического анализатора в соответствии с инструкциями производителя. В качестве реагентов использовались коммерческие наборы, в том числе для определения уровня альбумина, С-реактивного белка (СРБ), пронатриуретического пептида (NT-pro-BNP), сывороточной холинэстеразы, цистатина С, супероксиддисмутаза. Полученные данные регистрировались в электронной лабораторной системе и использовались для дальнейшего статистического анализа.

На основе полученных клинических и лабораторных данных была разработана математическая модель для прогнозирования преждевременного сердечно-сосудистого старения. Она была основана на численных методах решения дифференциальных уравнений: методе Рунге–Кутта, методе Адамса–Башфорта и обратном методе Эйлера. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован корреляционный анализ Пирсона. Модель описывает динамическое взаимодействие иммунологических, биохимических и поведенческих факторов риска во времени. Методы машинного обучения были применены не только для построения прогностических моделей, но и для визуализации взаимосвязей между клиническими, иммунологическими и поведенческими параметрами.

Для учета социально-поведенческих факторов все параметры были формализованы и приведены к числовому виду. Индекс массы тела (ИМТ) оценивался по стандартной классификации ВОЗ: недостаточный вес ($<18,5$ кг/м²), норма (18,5–24,9), избыточный вес (25–29,9), ожирение (≥ 30). Физическая активность кодировалась как низкая (0–2 раза в неделю), умеренная (3–4 раза) и высокая (≥ 5 раз в неделю). Образование рассматривалось как категориальная переменная: среднее (1), высшее (2), послевузовское (3). Поведенческие факторы (курение, употребление алкоголя) вводились в модель как бинарные переменные (0 – отсутствие, 1 – наличие). Клинические состояния (артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт, аортокоронарное шунтирование и др.) также были закодированы бинарно (0 – отсутствие, 1 – наличие). Для математического моделирования все показатели нормировались в диапазоне [0;1], что позволило объединить их с иммунологическими и биохимическими параметрами и рассчитать коэффициенты корреляции Пирсона.

Взвешивание факторов было основано на сочетании статистического анализа и методов машинного обучения. Коэффициенты корреляции Пирсона использовались для оценки силы связи между отдельными факторами и сердечно-сосудистым старением. Кроме того, численное моделирование с использованием методов Рунге–Кутта, Адамса–Башфорта и обратного метода Эйлера позволило смоделировать динамическое взаимодействие между факторами риска во времени.

В результате выбранные биомаркеры отражали основные механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистого старения, и их вклад в модель был определен с помощью основанного на доказательствах и всестороннего аналитического подхода. Это обеспечило как высокую точность прогнозирования, так и возможность разработки персонализированных профилактических стратегий.

Была разработана платформа машинного обучения (ML) для прогнозирования скорости старения и риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включающая такие алгоритмы, как случайный лес, логистическая регрессия, k-ближайших соседей и XGBoost [24].

В таблицах 1–3 представлены определения иммунологических, биохимических биомаркеров и социально-поведенческих факторов.

Таблица 1 – Иммунологические биомаркеры

Параметр	Определение
CD59 (Protectin)	Белок, который прикрепляется к мембране клеток и защищает их от повреждения иммунной системой, предотвращая активацию комплемента.
CD16 (FC γ RIII)	Рецептор на поверхности некоторых иммунных клеток, таких как нейтрофилы, естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и макрофаги.
Interleukin 10 (IL-10)	Противовоспалительный цитокин, который подавляет воспалительную реакцию и регулирует активность иммунной системы, предотвращая чрезмерное воспаление.
CD14	Рецептор, который находится на поверхности моноцитов и макрофагов.
Placenta Growth Factor (PGF)	Плацентарный фактор роста, связанный с развитием сосудов.
CD19	Маркер, обнаруженный на В-лимфоцитах.
Tumor Necrosis Factor (TNF)	Цитокин, играющий важную роль в воспалении.
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	Фактор роста, стимулирующий образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез).
CD56	Маркер, обнаруженный на поверхности естественных клеток-киллеров (NK).
Perforin	Белок, который секретируется цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками для уничтожения инфицированных клеток.
Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)	Цитокин, стимулирующий образование и дифференцировку гранулоцитов и макрофагов.
CD8	Маркер, присутствующий на цитотоксических Т-лимфоцитах, которые играют важную роль в уничтожении инфицированных вирусом и опухолевых клеток.
HLA-DR	Молекула главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II), обнаруженная на антигенпрезентирующих клетках.
CD95 (Fas)	Рецептор, участвующий в процессе апоптоза.
CD4	Маркер, обнаруженный на поверхности Т-хелперных клеток, координирующих иммунный ответ.

Таблица 2 – Биохимические биомаркеры

Параметр	Определение
Albumin (ALB)	Белок, синтезируемый в печени. Уровень альбумина в крови снижается с возрастом. Снижение уровня альбумина является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гипоальбуминемия является предвестником повышенного риска инфаркта миокарда и инсульта.
C-reactive protein (CRP)	Уровень СРБ в крови может быть показателем хронического воспаления.
ХЭ (ChE)	Фермент, участвующий в метаболизме холина.
NT-proBNP	Натрийуретический пептид, связанный с нагрузкой на сердце.
Cystatin C (CTT)	Высокие уровни цистатина С связаны с повышенным риском смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей.
Glomerular filtration rate (GFR)	Показатель функции почек, рассчитываемый на основе креатинина, цистатина С и других маркеров.
Superoxide dismutase (SOD)	Фермент, защищающий клетки от окислительного стресса. Дефицит митохондриальной СОД может привести к ускоренному старению клеток и нарушению их функций.

Таблица 3 – Клинические и социальные биомаркеры

Параметр	Определение
Smoking (S)	Один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Alcohol (A)	Один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Acute cerebral circulation disorder (ACVD)	Частота инсультов.
Physical activity (PhA)	Важный фактор профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.
Education (E)	Социальный фактор, влияющий на здоровье через образ жизни.
AV-block (AB)	Нарушение проведения электрических импульсов между предсердиями и желудочками сердца через атриовентрикулярный (AB) узел.
Atrial fibrillation (AF)	Нарушение сердечного ритма.
Coronary heart disease (CHD)	Хроническое заболевание, связанное с недостаточным кровоснабжением сердца.
Body mass index (BMI)	Указывает весовую категорию (недостаточный вес, нормальный вес, избыточный вес, ожирение).
Postinfarction cardiosclerosis (PICS)	Хроническое состояние после инфаркта миокарда.
Stent (CABG/stent)	Показатели хирургических вмешательств по восстановлению кровоснабжения сердца.
Diabetes mellitus (DM)	Хроническое метаболическое заболевание, затрагивающее метаболизм глюкозы.
Chronic Heart Failure (CHF)	Это состояние, при котором сердце не способно перекачивать достаточное количество крови для удовлетворения потребностей организма.
Cerebrovascular diseases (CVD)	Группа заболеваний, поражающих сердце и кровеносные сосуды.
Arterial hypertension (AH)	Артериальная гипертензия.

Мы рассматриваем два набора экспериментальных данных, иммунологические (задача 1) и биохимические (задача 2) биомаркеры, для прогнозирования сердечно-сосудистого старения с помощью математической модели. Каждый набор представлен тремя тестами: биомаркеры пациентов без учета ССЗ (все пациенты) (тест I), биомаркеры пациентов с диагнозом ССЗ (тест II) и биомаркеры пациентов без диагноза ССЗ (тест III).

Коэффициенты корреляции Пирсона используются для расчета коэффициентов корреляции взаимодействия между биомаркерами (иммунологическими (задача 1) и биохимическими (задача 2)) и клиническими параметрами.

Создается математическая модель с учетом уровня взаимодействия между медицинскими биомаркерами (задача 1 и задача 2) и клиническими параметрами:

$$A' = \sum_{i=1}^6 a_i x_i y_i, \quad (1)$$

где A' – производная, отвечающая за изменения в процессе старения с течением времени t , $i = \overline{1 \dots 6}$, коэффициент a_i – коэффициент корреляции Пирсона, x_i – иммунологический биомаркер, y_i – социальный параметр.

На рисунке 1 представлены результаты коэффициента корреляции по иммунологическим биомаркерам для всех экспериментальных пациентов. Высокий уровень взаимодействия между параметрами индекса массы тела (далее ИМТ) и молекулой главного комплекса гистосов-

местимости класса II (далее HLA-DR) с коэффициентом взаимодействия a_1 , постинфарктным кардиосклерозом (далее PICS) и рецептором, обнаруженным на поверхности моноцитов и макрофагов (далее CD14) с коэффициентом взаимодействия b_1 , ИМТ и плацентарным фактором роста, связанным с развитием сосудов (IPGF) с коэффициентом взаимодействия c_1 , образованием (далее E) и белком, который прикрепляется к мембране клеток и защищает их от повреждения иммунной системой, предотвращая активацию комплемента (далее CD59) с коэффициентом взаимодействия d_1 , ИМТ и CD14 с коэффициентом взаимодействия e_1 , ишемической болезнью сердца (далее ИБС) и CD14 с коэффициентом взаимодействия f_1 .

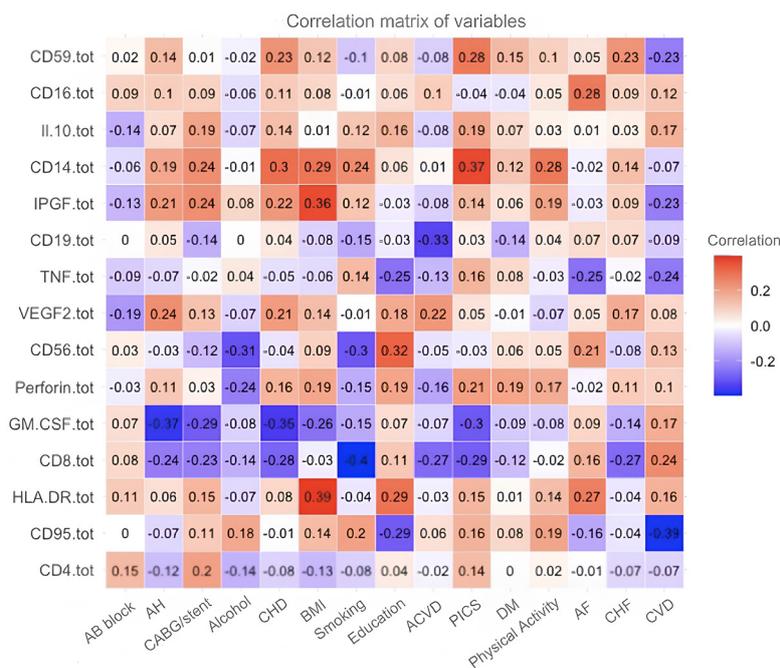


Рисунок 1 – Коэффициент корреляции иммунологических биомаркеров всех экспериментальных пациентов (тест I задачи 1)

Из рисунка 1 выбраны высокие коэффициенты корреляции, которые представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Высокие коэффициенты корреляции для всех пациентов в соответствии с иммунологическими биомаркерами (тест I из задачи 1)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест I задачи 1	a_1	0.39
	a_2	0.37
	a_3	0.36
	a_4	0.32
	a_5	0.29
	a_6	0.3

Для уравнения (1) медицинские биомаркеры и социально-поведенческие факторы были получены в результате корреляционного анализа и представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Параметры математической модели преждевременного старения всех пациентов в соответствии с иммунологическими биомаркерами (тест I задачи 1).

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест I задачи 1	Социальные	x_1	<i>BMI</i>
		x_2	<i>PICS</i>
		x_3	<i>BMI</i>
		x_4	<i>E</i>
		x_5	<i>BMI</i>
		x_6	<i>CHD</i>
	Иммунологические	y_1	<i>HLA.DR</i>
		y_2	<i>CD14</i>
		y_3	<i>IPGF</i>
		y_4	<i>CD59</i>
		y_5	<i>CD14</i>
		y_6	<i>CD14</i>

Определения представленных в таблице 5 параметров объясняются в таблицах 1 и 3.

Затем преобразуем уравнение (1) в форму (2) и построим математическую модель преждевременного старения с учетом таблицы 5 в виде дифференциального уравнения:

$$\frac{dA}{dt} = a_1 \cdot BMI \cdot HLA.DR + b_1 \cdot PICS \cdot CD14 + c_1 \cdot BMI \cdot IPGF + d_1 \cdot E \cdot CD59 + e_1 \cdot BMI \cdot CD14 + f_1 \cdot CHD \cdot CD14, \quad (2)$$

где в правой части (2) $\frac{dA}{dt}$ означает изменения преждевременного старения во времени, где $\frac{d}{dt}$ – дифференциальный оператор, A – старение, t – время. А в левой части (1) каждый слагаемый представляет взаимодействие социальных и иммунологических параметров с уровнем взаимодействия, который имеет значение коэффициента корреляции, а сумма слагаемых означает, что на преждевременное старение влияют взаимодействия не только двух параметров. Из (1) можно сделать вывод, что изменения в молекуле главного комплекса гистосовместимости класса II, плацентарном факторе роста, связанном с развитием сосудов, и рецепторе, обнаруженном на поверхности моноцитов и макрофагов, вызывают аномалии в индексе массы тела, а также что рецептор, обнаруженный на поверхности моноцитов и макрофагов, влияет на возникновение постинфарктного кардиосклероза и ишемической болезни сердца. Кроме того, можно обратить внимание на очень интересный фактор: существует 32% вероятность

того, что образование пациента взаимодействует с белком, который прикрепляется к мембране клеток и защищает их от повреждения иммунной системой, предотвращая активацию комплемента. Это можно объяснить тем, что продукт гена человека оказывает прямое влияние на уровень образования человека.

Далее, в этом порядке мы представляем корреляционный анализ остальных исследованных тестов на рисунках 2–6 и в таблицах 6, 8, 10, 12, 14 с высокими коэффициентами взаимодействия между медицинскими биомаркерами и социально-поведенческими факторами, а также их определения (таблицы 7, 9, 11, 13, 15).

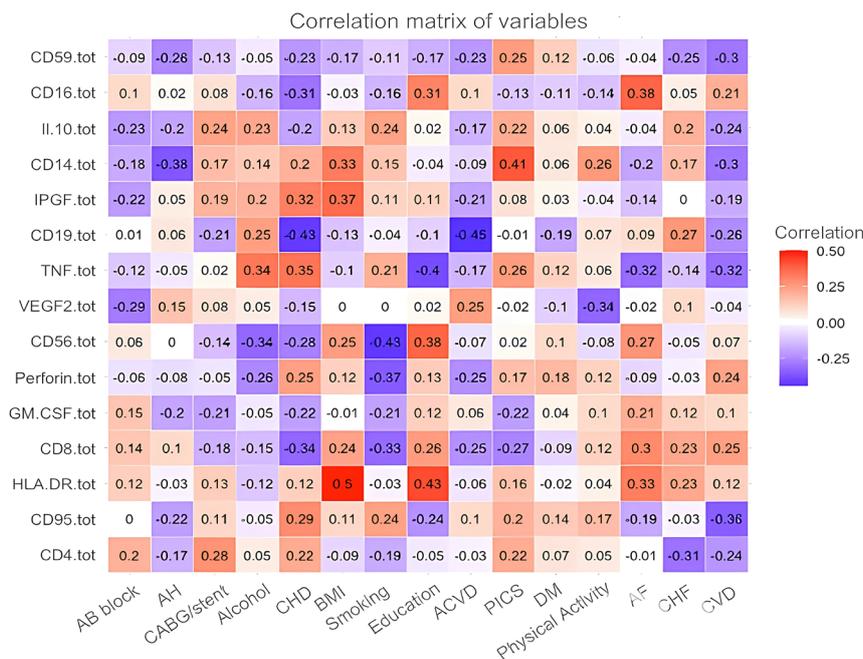


Рисунок 2 – Коэффициент корреляции иммунологических биомаркеров пациентов с СВД (вариант II задачи 1)

Таблица 6 – Высокие коэффициенты корреляции для пациентов с ССЗ в соответствии с иммунологическими биомаркерами (тест II задачи 1)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест II задачи 1	a_1	0.5
	a_2	0.43
	a_3	0.41
	a_4	0.38
	a_5	0.38
	a_6	0.37

Таблица 7 – Параметры математической модели преждевременного старения пациентов с ССЗ по иммунологическим биомаркерам (вариант II задачи 1)

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест II задачи 1	Социальные	x_1	<i>BMI</i>
		x_2	<i>E</i>
		x_3	<i>PICS</i>
		x_4	<i>E</i>
		x_5	<i>AH</i>
		x_6	<i>CHD</i>
	Иммунологические	y_1	<i>HLA.DR</i>
		y_2	<i>HLA.DR</i>
		y_3	<i>CD14</i>
		y_4	<i>CD56</i>
		y_5	<i>CD16</i>
		y_6	<i>IPGF</i>

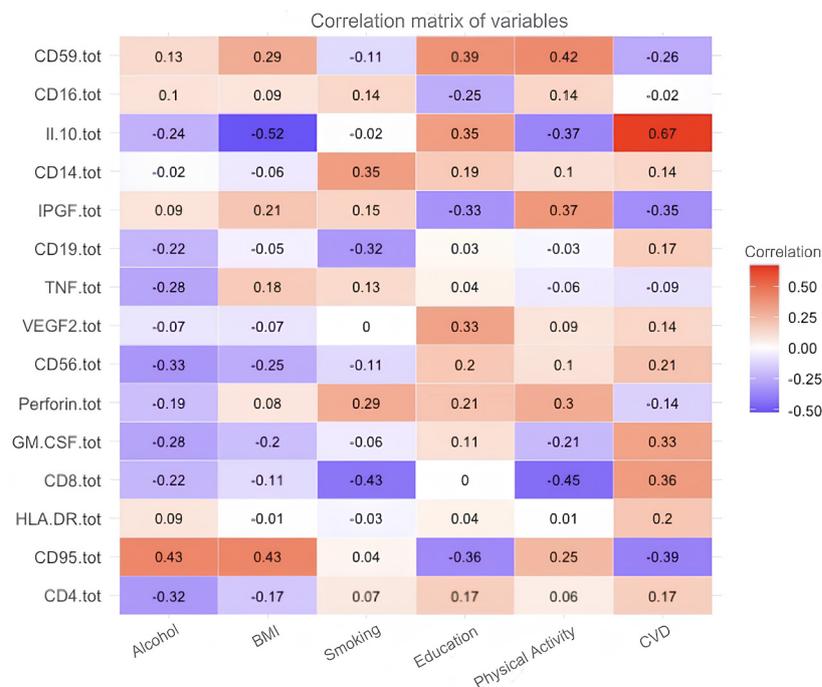


Рисунок 3 – Коэффициент корреляции иммунологических биомаркеров пациентов без ССЗ (тест III задачи 1)

Таблица 8 – Высокие коэффициенты корреляции для пациентов без ССЗ в соответствии с иммунологическими биомаркерами (тест III из задачи 1)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест III задачи 1	a_1	0.67
	a_2	0.43
	a_3	0.43
	a_4	0.42
	a_5	0.39
	a_6	0.37

Таблица 9 – Параметры математической модели преждевременного старения пациентов без ССЗ по иммунологическим биомаркерам (тест III задачи 1)

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест III задачи 1	Социальные	x_1	<i>CVD</i>
		x_2	<i>A</i>
		x_3	<i>BMI</i>
		x_4	<i>PhA</i>
		x_5	<i>E</i>
		x_6	<i>PhA</i>
	Иммунологические	y_1	<i>II10</i>
		y_2	<i>CD95</i>
		y_3	<i>ICD95</i>
		y_4	<i>CD59</i>
		y_5	<i>CD59</i>
		y_6	<i>IPGF</i>

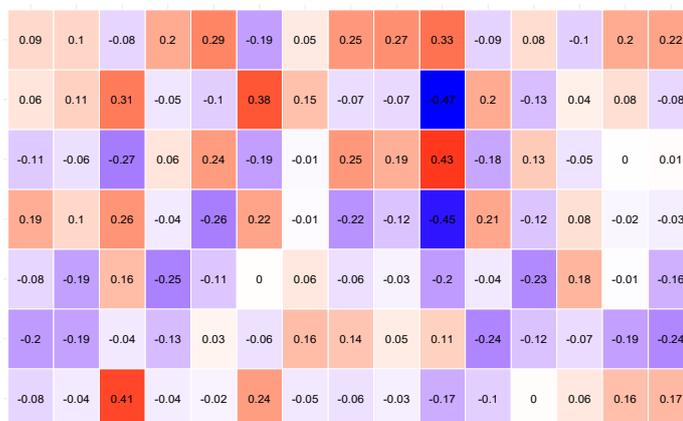


Рисунок 4 – Коэффициент корреляции биохимических биомаркеров всех исследуемых пациентов (тест I из задачи 2)

Таблица 10 – Высокие коэффициенты корреляции для всех пациентов в соответствии с биохимическими биомаркерами (тест I из задачи 2)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест I задачи 2	a_1	0.43
	a_2	0.41
	a_3	0.38
	a_4	0.33
	a_5	0.29
	a_6	0.31

Таблица 11 – Параметры математической модели преждевременного старения всех пациентов в соответствии с биохимическими биомаркерами (тест I задачи 2).

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест I задачи 2	Социальные	x_1	<i>CVD</i>
		x_2	<i>ACVD</i>
		x_3	<i>BMI</i>
		x_4	<i>CVD</i>
		x_5	<i>AH</i>
		x_6	<i>ACVD</i>
	Биохимические	y_1	<i>CTT</i>
		y_2	<i>ALB</i>
		y_3	<i>GFR</i>
		y_4	<i>SOD</i>
		y_5	<i>SOD</i>
		y_6	<i>GFR</i>

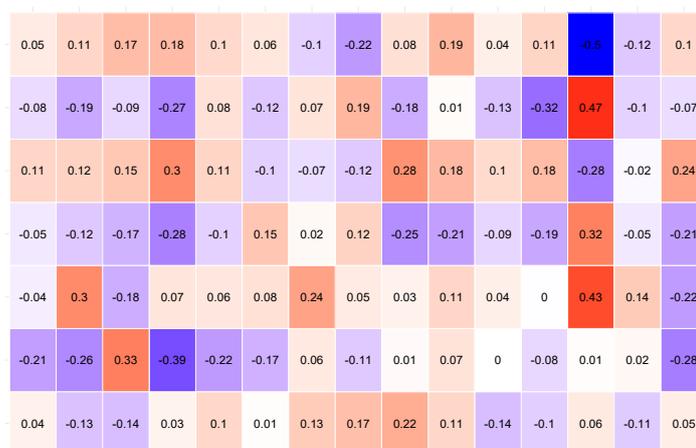


Рисунок 5 – Коэффициент корреляции биохимических биомаркеров пациентов с ССЗ (тест II задачи 2)

Таблица 12 – Высокие коэффициенты корреляции для пациентов с ССЗ в соответствии с биохимическими биомаркерами (тест II задачи 2)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест II задачи 2	a_1	0.47
	a_2	0.43
	a_3	0.33
	a_4	0.3
	a_5	0.24
	a_6	0.24

Таблица 13 – Параметры математической модели преждевременного старения пациентов с ССЗ по биохимическим биомаркерам (тест II задачи 2)

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест II задачи 2	Социальные	x_1	<i>PhA</i>
		x_2	<i>PhA</i>
		x_3	<i>ACVD</i>
		x_4	<i>AB</i>
		x_5	<i>S</i>
		x_6	<i>stent</i>
	Биохимические	y_1	<i>GFR</i>
		y_2	<i>ChE</i>
		y_3	<i>CRP</i>
		y_4	ChE
		y_5	<i>CTT</i>
		y_6	<i>ChE</i>

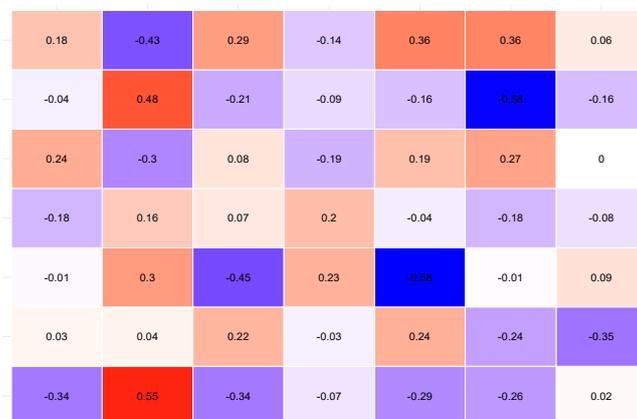


Рисунок 6 – Коэффициент корреляции биохимических биомаркеров пациентов без ССЗ (тест III задачи 2)

Таблица 14 – Высокие коэффициенты корреляции для пациентов без ССЗ в соответствии с биохимическими биомаркерами (тест III из задачи 2)

Тест	Коэффициент	Значение
Тест III задачи 2	a_1	0.55
	a_2	0.48
	a_3	0.36
	a_4	0.36
	a_5	0.29
	a_6	0.24

Таблица 15 – Параметры математической модели преждевременного старения пациентов без ССЗ по биохимическим биомаркерам (тест III задачи 2)

Тест	Вид параметра	Переменная	Определение
Тест III задачи 2	Социальные	x_1	BMI
		x_2	BMI
		x_3	E
		x_4	PhA
		x_5	CVD
		x_6	A
	Биохимические	y_1	ALB
		y_2	GFR
		y_3	SOD
		y_4	SOD
		y_5	SOD
		y_6	CTT

Теперь мы численно решаем уравнение (2) методами Рунге–Кутта 4-го порядка, Адамса–Башфорта, обратного Эйлера. Сначала рассмотрим применение первого метода к математической модели (2).

Искомая переменная представлена в виде:

$$A_{n+1} = A_n + \frac{h}{6} \cdot (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (3)$$

где $h = \frac{b-a}{N}$ – вычислительный шаг, а k_1, k_2, k_3, k_4 – коэффициенты метода будут иметь следующий вид:

$$k_1 = a_1 \cdot BMI(x_n, t_n) \cdot HLA.DR(x_n, t_n) + b_1 \cdot PICS(x_n, t_n) \cdot CD14(x_n, t_n) + c_1 \cdot BMI(x_n, t_n) \cdot IPGF(x_n, t_n) + d_1 \cdot E \cdot CD59(x_n, t_n) + e_1 \cdot BMI(x_n, t_n) \cdot CD14(x_n, t_n) + f_1 \cdot CHD(x_n, t_n) \cdot CD14(x_n, t_n)$$

$$k_2 = a_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot HLA.DR\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) + b_1 \cdot PICS\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) + c_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot IPGF\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) + d_1 \cdot E\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot CD59\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) + e_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) + f_1 \cdot CHD\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_1\right)$$

$$k_3 = a_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot HLA.DR\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) + b_1 \cdot PICS\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) + c_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot IPGF\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) + d_1 \cdot E\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot CD59\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) + e_1 \cdot BMI\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) + f_1 \cdot CHD\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right) \cdot CD14\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{h}{2}k_2\right)$$

$$k_4 = a_1 \cdot BMI(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot HLA.DR(t_n + h, x_n + hk_3) + b_1 \cdot PICS(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot CD14(t_n + h, x_n + hk_3) + c_1 \cdot BMI(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot IPGF(t_n + h, x_n + hk_3) + d_1 \cdot E(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot CD59(t_n + h, x_n + hk_3) + e_1 \cdot BMI(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot CD14(t_n + h, x_n + hk_3) + f_1 \cdot CHD(t_n + h, x_n + hk_3) \cdot CD14(t_n + h, x_n + hk_3)$$

Для сравнения численных результатов мы рассмотрели применение следующего метода Адамса–Башфорта второго порядка:

$$A_{i+1} = A_i + \frac{3}{2} \cdot \Delta t \cdot RHS_i - \frac{1}{2} \cdot \Delta t \cdot RHS_{i-1}, \tag{4}$$

где A_i – текущее значение старения, RHS_i – правая часть уравнения (2), RHS_{i-1} – правая часть уравнения (2) в предыдущей точке, а Δt – временной шаг.

Был использован третий метод обратного Эйлера, который позволяет упростить время вычислений и является менее затратным методом:

$$A_{i+1} = A_i + \Delta t \cdot RHS_{i+1}, \tag{5}$$

где Δt – шаг по времени, а RHS_{i+1} – правая часть уравнения (2) в новой точке.

Для проверки численных методов необходимо было получить аналитические (точные) решения уравнения (2). Чтобы избежать дифференциала, проинтегрируем уравнение (2) по времени с обеих сторон:

$$A = t \cdot a_1 \cdot BMI_i \cdot HLA.DR_i + t \cdot b_1 \cdot PICS_i \cdot CD14_i + t \cdot c_1 \cdot BMI_i \cdot IPGF_i + t \cdot d_1 \cdot E_i \cdot CD59_i + t \cdot e_1 \cdot BMI_i \cdot CD14_i + t \cdot f_1 \cdot CHD_i \cdot CD14_i. \tag{6}$$

Полученное уравнение (6) является точным (аналитическим) решением уравнения (2). Запишем уравнение (6) в конечно-разностной форме для численной реализации:

$$x^{n+1} = \Delta t \cdot n \cdot (a_1 \cdot BMI_i \cdot HLA.DR_i + b_1 \cdot PICS_i \cdot CD14_i + c_1 \cdot BMI_i \cdot IPGF_i + d_1 \cdot E_i \cdot CD59_i + e_1 \cdot BMI_i \cdot CD14_i + f_1 \cdot CHD_i \cdot CD14_i). \quad (7)$$

Все эти методы были использованы для уравнений (2) и (3) таким же образом, как и для уравнения (4).

Мы выбрали временной шаг в интервале $0 < \Delta t < 1$, при этом $\Delta t = 0.01$. Шаг сетки составил $\Delta x = \frac{1-0}{100} = 0.01$.

С учетом вышеизложенного численные результаты могут быть описаны, а анализ в реальном времени может быть проведен с $N \cdot \Delta t = t$, где $N = 100$ – количество итераций в программном коде.

Созданные математические модели на основе уравнений (2)–(4) можно рассматривать в качестве экспериментов для будущих подобных исследований.

Параметры $Px(x, t)$, $A(x, t)$, $I(x, t)$, $AH(x, t)$, $S(x, t)$, $X(x, t)$, $G(x, t)$, $ch(x, t)$ и $E(x, t)$, используемые для расчета коэффициента корреляции, были взяты из статистической базы данных. Начальные условия были следующими:

$$Px(x, 0) = 0, A(x, 0) = 0, I(x, 0) = 0, AH(x, 0) = 0, S(x, 0) = 0, X(x, 0) = 0, G(x, 0) = 0, ch(x, 0) = 0, E(x, 0) = 0.$$

Первые граничные условия были следующими:

$$Px(0, t) = 1, A(0, t) = 1, I(0, t) = 1, AH(0, t) = 1, S(0, t) = 1, X(0, t) = 1, G(0, t) = 1, ch(0, t) = 1, E(0, t) = 1.$$

Для численного решения уравнений эти параметры имеют следующие выражения:

$$\begin{aligned} BMI(x, t) &= IMT(x - 1, t) + i\Delta x, \\ PICS(x, t) &= PICS(x - 1, t) + i\Delta x, \\ E(x, t) &= E(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CHD(x, t) &= IBS(x - 1, t) + i\Delta x, \\ HLA.DR(x, t) &= HLA.DR(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CD14(x, t) &= CD14(x - 1, t) + i\Delta x, \\ IPGF(x, t) &= IPGF(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CD59(x, t) &= CD59(x - 1, t) + i\Delta x, \\ AH(x, t) &= AH(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CD56(x, t) &= CD56(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CD16(x, t) &= CD16(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CVD(x, t) &= CVD(x - 1, t) + i\Delta x, \\ A(x, t) &= A(x - 1, t) + i\Delta x, \\ PhA(x, t) &= PhA(x - 1, t) + i\Delta x, \\ H10(x, t) &= H10(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CD95(x, t) &= CD95(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CVD(x, t) &= CVD(x - 1, t) + i\Delta x, \\ ACVD(x, t) &= ACVD(x - 1, t) + i\Delta x, \\ CTT(x, t) &= CTT(x - 1, t) + i\Delta x, \\ ALB(x, t) &= ALB(x - 1, t) + i\Delta x, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 GFR(x, t) &= GFR(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 SOD(x, t) &= SOD(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 AB(x, t) &= AB(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 S(x, t) &= S(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 stent(x, t) &= stent(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 ChE(x, t) &= ChE(x - 1, t) + i\Delta x, \\
 CRP(x, t) &= CRP(x - 1, t) + i\Delta x,
 \end{aligned}$$

здесь $\Delta x = \frac{b-a}{N}$ шаг сетки. Однако для получения предыдущих значений параметры были взяты из статистической базы данных.

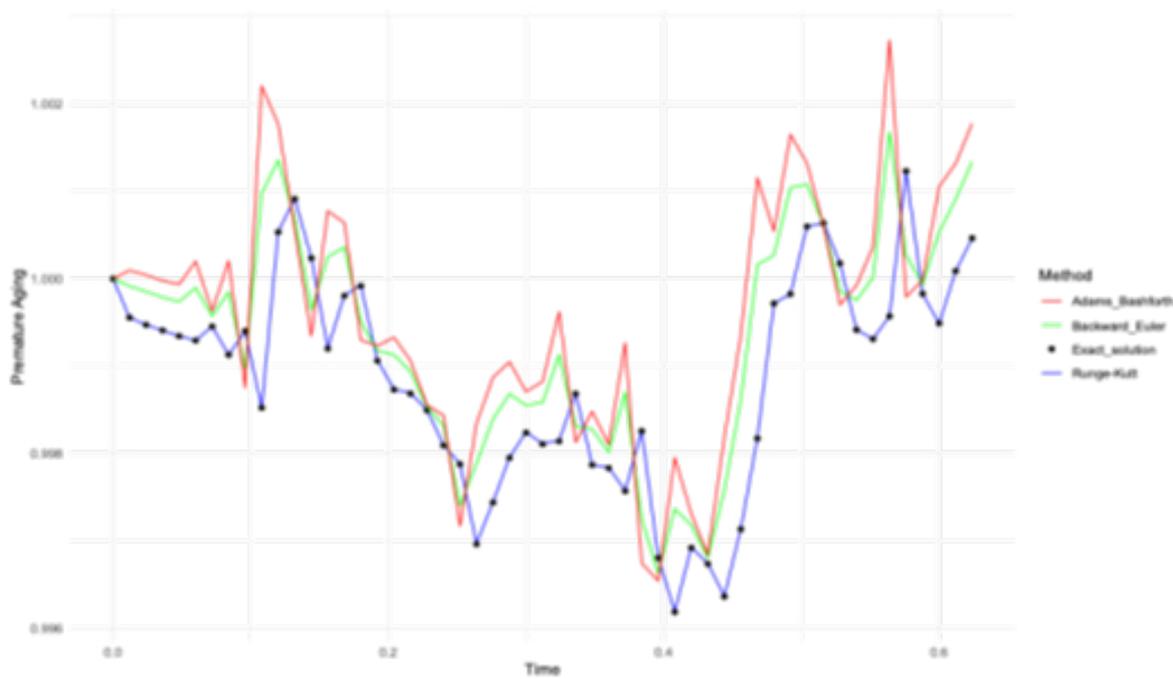
Результаты и обсуждение

Данные из таблицы 16 были использованы для моделирования численного решения.

Таблица 16 – Параметры моделирования

Определение	Значение
Шаг по времени, Δt	0.01
Шаг сетки, Δx	0.001
Количество итераций, N	1000
Интервал расчета, [a;b]	[0;1]

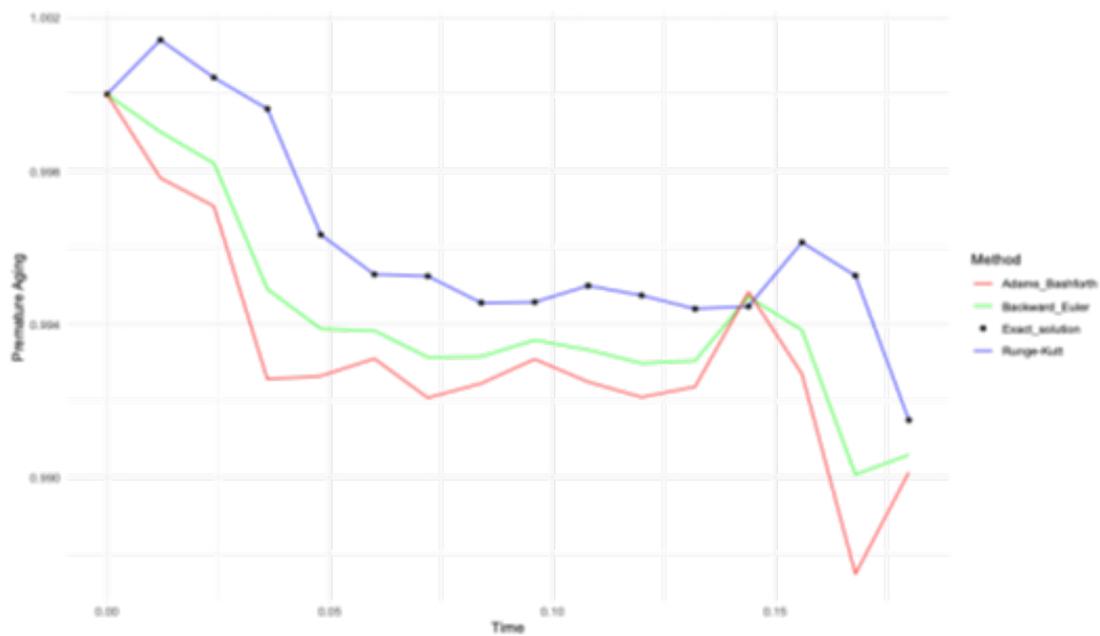
На рисунках 7 а)–в) показаны изменения в процессе старения в результате взаимодействия иммунологических биомаркеров с социально-поведенческими факторами по методам Рунге–Кутты, Адамса–Башфорта, обратного Эйлера в сравнении с точным решением.



а)



б)



в)

Рисунок 7 – а) сравнение численных методов моделирования преждевременного старения с иммунологическими биомаркерами для всех пациентов (тест I задачи 1), б) для пациентов с ССЗ (тест II задачи 1), в) для пациентов без ССЗ (тест С III задачи 1)

На рисунках 7 а)–в) показано поведение моделей преждевременного старения на основе иммунологических биомаркеров для трех тестов: все пациенты (тест I), пациенты с ССЗ (тест II) и пациенты без ССЗ (тест III). Все графики включают сравнение численных методов Рунге–Кутта, Адамса–Башфорта, обратного Эйлера и точного решения. В тесте А (рисунок 7 а)) метод Рунге–Кутта почти идеально совпадает с аналитическим решением (максимальная погрешность 0,000007536924), тогда как методы обратного Эйлера и Адамса–Башфорта имеют более выраженные отклонения (0,00424 и 0,00636 соответственно). В тесте В (рисунок 7

б)) наблюдается аналогичная картина: минимальная погрешность для Рунге–Кутта составляет 0,000004918764, в отличие от 0,00304603 и 0,004569044. В тесте С (рисунок 7 в)) метод Рунге–Кутта снова показывает наименьшую погрешность, равную 0,00000284855.

Были обнаружены различия между численными и точными решениями (таблица 17).

Таблица 17 – Порядок точности численных методов моделирования преждевременного старения с использованием иммунологических биомаркеров (задача 1)

Задача	Метод решения	Порядок метода	Тест	Максимальная ошибка $\max x_i^{exact} - x_i^{method} $
Задача 1	Рунге–Кутт	$O(\Delta x^4)$	Тест I	0.000007536924
			Тест II	0.000004918764
			Тест III	0.00000284855
	Обратный Эйлер	$O(\Delta x^2)$	Тест I	0.004240115
			Тест II	0.00304603
			Тест III	0.002952076
	Адамс–Башфорт	$O(\Delta x)$	Тест I	0.006360173
			Тест II	0.004569044
			Тест III	0.004428114

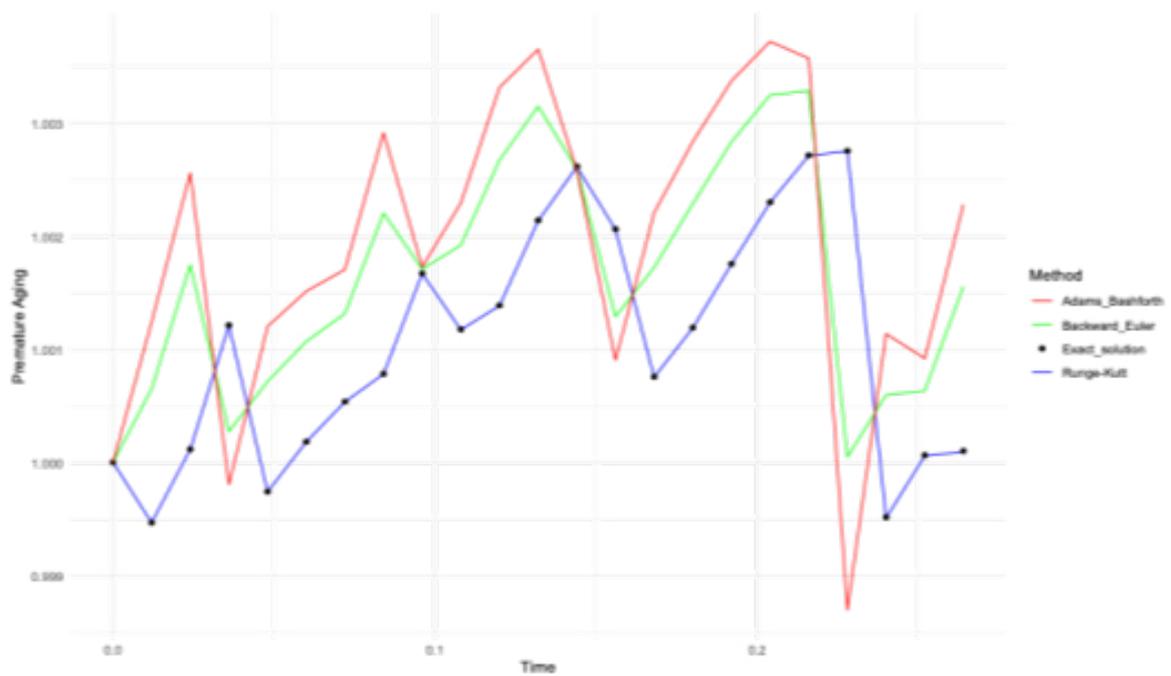
На рисунках 8 а)–в) аналогичным образом показаны результаты моделирования для биохимических биомаркеров. Для теста I (рисунок 8 а)) погрешность метода Рунге–Кутта составляет 0,000004710849, для обратного метода Эйлера погрешность составляет 0,002740348, а для метода Адамса–Башфорта – 0,004110521. В тесте II (рисунок 8 б)) для метода Рунге–Кутта она составляет 0,00001958067, для обратного метода Эйлера – 0,003500058, а для метода Адамса–Башфорта – 0,005250088. В тесте III (рисунок 8 в)) Рунге–Кутта: 0,000002147958, обратный Эйлер: 0,004239759, Адамс–Башфорт: 0,006359639. Таким образом, метод Рунге–Кутта 4-го порядка является наиболее точным численным методом решения, независимо от типа данных и наличия диагноза ССЗ.



а)



б)



в)

Рисунок 8 – а) сравнение численных методов моделирования преждевременного старения с биохимическими биомаркерами для всех пациентов (тест I задача 2), б) для пациентов с ССЗ (тест II задача 2), в) для пациентов без ССЗ (тест III задача 2)

Таблица 18 – Порядок точности численных методов моделирования преждевременного старения с использованием биохимических биомаркеров (задача 2)

Задача	Метод решения	Порядок метода	Тест	Максимальная ошибка $\max x_i^{exact} - x_i^{method} $
Задача 2	Рунге-Кутт	$O(\Delta x^4)$	Тест I	0.000004710849
			Тест II	0.00001958067
			Тест III	0.000002147958
	Обратный Эйлер	$O(\Delta x^2)$	Тест I	0.002740348
			Тест II	0.003500058
			Тест III	0.004239759
	Адамс-Башфорт	$O(\Delta x)$	Тест I	0.004110521
			Тест II	0.005250088
			Тест III	0.006359639

Согласно данным в таблице 17–18, метод Рунге–Кутта 4-го порядка показывает наименьшую погрешность по сравнению с точным решением в отличие от других численных методов; мы остановимся на этом методе. На графиках 9 (а–с) сравнивается поведение моделей преждевременного старения, основанных на иммунологических и биохимических биомаркерах, с методом Рунге–Кутта. В тесте I (рисунок 9 а)) биохимические маркеры показывают более высокие значения старения по сравнению с иммунологическими маркерами, особенно в конце временной шкалы. В тесте II (рисунок 9 б)) оба типа данных совпадают в начале временного интервала, но затем иммунологические маркеры показывают резкое увеличение старения, подтверждая их ключевую роль при наличии ССЗ. В тесте III (рисунок 9 в)) биохимические маркеры снова доминируют по уровню старения, особенно при отсутствии ССЗ.

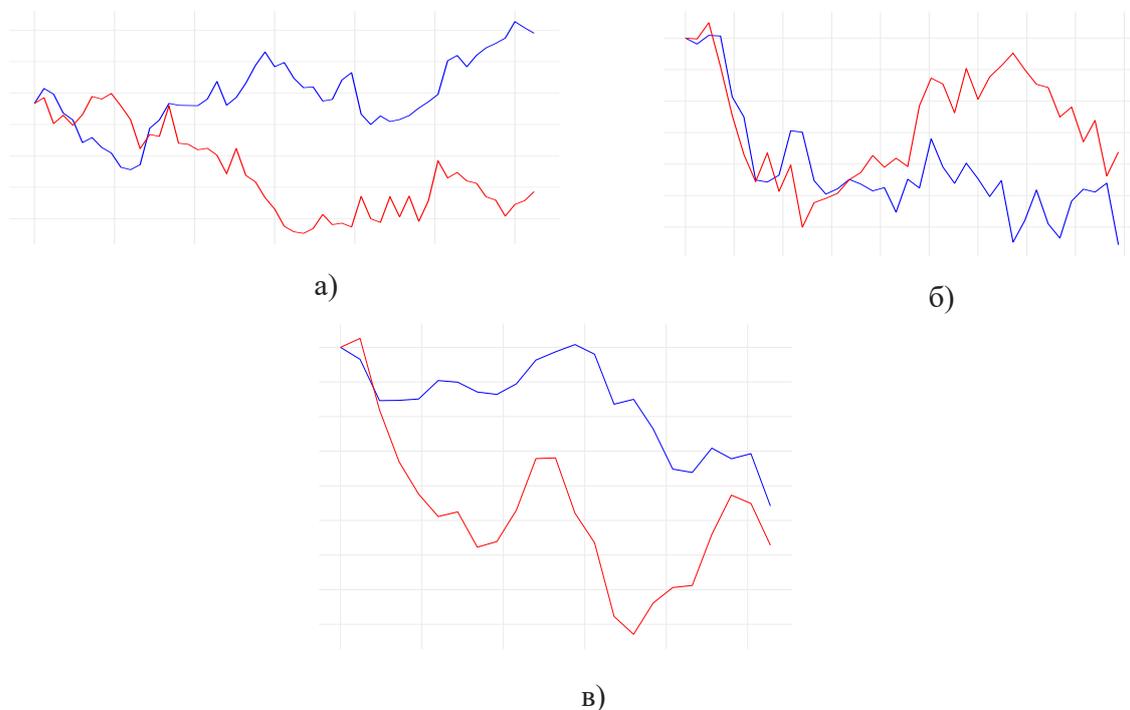


Рисунок 9 – а) сравнение возрастных изменений иммунологических и биохимических биомаркеров для всех пациентов по методу Рунге–Кутта, б) для пациентов с ССЗ по методу Рунге–Кутта, в) для пациентов без ССЗ по методу Рунге–Кутта

На рисунках 9 (а–в) можно увидеть разницу в зависимости от вышеупомянутого (тесты I, II, III). На рисунке 9 а) можно заметить высокие показатели старения биохимических данных по сравнению с иммунологическими данными. Это ясно показывает, что без наличия данных о ССЗ можно выбрать биохимические данные, которые не требуют больших ресурсов, для исследования преждевременного старения.

На рисунке 9 б) в начале периода времени данные биомаркеров показывают схожие результаты. Со временем можно наблюдать резкий пик в иммунологических данных, что подтверждает, что данные с ССЗ имеют центральное значение для определения преждевременного старения.

На рисунке 9 в), где представлены данные без ССЗ, заметны высокие показатели биохимических данных.

Как упоминалось выше, иммунологические данные получают с большими затратами ресурсов, но в то же время они представляют высокую ценность. В результате можно сделать вывод, что данные, скорректированные с учетом ССЗ, являются наиболее подходящими для определения преждевременного старения с ССЗ.

Результаты исследования показали, что молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II), взаимодействующие с индексом массы тела, дали самый высокий уровень корреляции (50%), что указывает на значительное влияние этих иммунологических показателей на биологическое старение. Также было обнаружено взаимодействие уровня образования с теми же молекулами МНС II (43%), что может указывать на наличие скрытой связи между когнитивными и иммунными процессами. Рецептор CD14, расположенный на поверхности моноцитов и макрофагов, показал 41% уровень связи с постинфарктным кардиосклерозом и 30% – с ишемической болезнью сердца, что подчеркивает его роль в воспалительных и постнекротических процессах. Маркер НК-клеток CD56 коррелировал с уровнем образования на 38%, а рецептор CD16, присутствующий на НК-клетках и нейтрофилах, показал аналогичный уровень связи с показателями артериального давления. Иммунологический показатель IPGF, связанный с ангиогенезом, имел 37% корреляцию с индексом массы тела, что указывает на сосудистый компонент метаболических нарушений. В биохимическом профиле скорость клубочковой фильтрации положительно коррелировала с уровнем физической активности на 47%, в то время как супероксиддисмутаза показала отрицательную корреляцию с тем же параметром на 48%, что отражает снижение антиоксидантной активности с увеличением метаболической нагрузки.

Результаты анализа показали, что социальные факторы оказывают сопоставимое с биомаркерами влияние на темпы сердечно-сосудистого старения. Так, более высокий ИМТ положительно коррелировал с уровнем плацентарного фактора роста (IPGF), что отражает связь ожирения с сосудистой дисфункцией. Низкая физическая активность ассоциировалась со снижением скорости клубочковой фильтрации и активностью антиоксидантного фермента SOD, что подтверждает роль образа жизни в поддержании метаболического и сосудистого здоровья. Курение и употребление алкоголя усиливали воспалительные процессы, проявляясь в повышении уровня CRP. Интересной оказалась корреляция между уровнем образования и экспрессией CD59: более высокий уровень образования ассоциировался с более выраженной защитой клеточных мембран от активации комплемента. Этот результат согласуется с данными эпидемиологических исследований, демонстрирующих, что социальный статус и образ жизни напрямую влияют на иммунные и биохимические механизмы старения.

Для исследования прогнозируемых моделей преждевременного старения модели машинного обучения были первоначально обучены с использованием интегрированных клинических и иммунологических наборов данных. Такие модели, как Random Forest (RF), Logistic Regression (LR) и k-Nearest Neighbors (k-NN), достигли максимальной точности 0,81 и площа-

ди под кривой ROC (AUC) 0,69. Для повышения прогнозирующей способности впоследствии к тому же набору данных был применен алгоритм XGBoost. Эта модель продемонстрировала превосходные результаты, достигнув точности 91% и AUC 0,8333, что подчеркивает ее надежность в обнаружении иммунологических закономерностей, связанных с преждевременным старением.

Перед обучением модели была проведена обширная предварительная обработка данных. Учитывая значительный дисбаланс классов, наблюдаемый в наборе данных, была применена техника синтетической передискретизации меньшинств (SMOTE) для генерации синтетических экземпляров класса меньшинств на основе его ближайших соседей. Этот подход эффективно смягчил смещение модели в сторону класса большинства и способствовал улучшению обобщения.

Кроме того, на последующем этапе исследования была разработана прогностическая модель сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием XGBoost в сочетании с SMOTE, продемонстрировавшая высокую точность и устойчивость к мультиколлинеарности признаков.

Кроме того, альтернативный подход к решению этой проблемы предполагает использование методов машинного обучения, примененных к тщательно отобранной базе данных биомаркеров. Алгоритм и его реализация подробно описаны в нашей предыдущей работе [24], где предлагается дополнительная вычислительная стратегия для раннего выявления процессов биологического старения.

Модель имеет определенные ограничения. На ее эффективность влияет качество и полнота клинических данных, что может ограничить ее применимость к другим наборам данных. Выбранные биомаркеры отражают только часть многофакторных биологических процессов, лежащих в основе старения. Кроме того, поскольку модель была обучена на конкретной когорте, для подтверждения ее обобщаемости необходима дальнейшая валидация на более крупных и разнообразных популяциях.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что интеграция иммунологических и биохимических маркеров с социально-поведенческими факторами позволяет точно моделировать и прогнозировать процессы преждевременного старения сердечно-сосудистой системы. Иммунологические показатели, особенно у пациентов с установленными ССЗ, имеют высокую прогностическую ценность, тогда как биохимические маркеры являются информативными и доступными инструментами для оценки старения у лиц без диагностированных заболеваний. Таким образом, полученные численные результаты не только оправдывают выбор математической модели, но и открывают возможности для персонализированной медицины и ранней профилактики возрастных сердечно-сосудистых патологий.

Заключение

На основе проведенного эксперимента по иммунологическим и биохимическим биомаркерам были построены матрицы корреляции с социально-поведенческими факторами. Была построена математическая модель, определяющая уровень взаимодействия параметров для прогнозирования сердечно-сосудистого старения. Рассматривались две проблемы: влияние иммунологических и биохимических биомаркеров на преждевременное старение. Были отдельно исследованы тесты всех пациентов, без ССЗ, с ССЗ и пациентов без ССЗ. Был выбран метод численной реализации математического моделирования. Результаты показали, что из рассмотренных тестов иммунологические данные с ССЗ демонстрируют наилучшие результаты для выявления преждевременного сердечно-сосудистого старения. А биохимические маркеры эффективны для оценки риска преждевременного старения при отсутствии ССЗ.

Сравнительный анализ точности численных методов показал преимущество метода Рунге–Кутта 4-го порядка, обеспечивающего минимальные отклонения от точного аналитического решения для всех трех исследуемых тестов. Например, для пациентов с ССЗ при использовании иммунологических показателей погрешность составляла менее 0,000005, тогда как при использовании метода Адамса–Башфорта она превышала 0,0045. Аналогичная тенденция наблюдалась при моделировании с использованием биохимических данных. Эти результаты демонстрируют стабильность и эффективность выбранного численного подхода для построения математической модели биологического старения. Наиболее значимыми взаимодействиями были HLA-DR (50%), CD14 (41%) и CD16 (38%).

Индекс массы тела также коррелировал с фактором роста плаценты (37%). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и цистатин С показали положительную корреляцию с физической активностью (47%), что указывает на лучшее общее состояние здоровья у более активных пациентов. А супероксиддисмутаза (СОД), фермент, защищающий клетки от окислительного стресса, показала отрицательную корреляцию с физической активностью на уровне 48%, что указывает на снижение антиоксидантной активности при увеличении метаболической нагрузки.

Таким образом, интеграция иммунологических и биохимических параметров с социально-поведенческими характеристиками позволила построить высокоточную модель для оценки риска преждевременного сердечно-сосудистого старения. Иммунологические маркеры продемонстрировали наибольшую чувствительность в популяции с установленными диагнозами, в то время как биохимические маркеры показали наилучшую прогностическую способность в общей выборке. Это подчеркивает необходимость дифференцированного подхода при выборе диагностических панелей в зависимости от клинического статуса пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Electronic resource]. (2023). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed 12.08.2025).
- 2 D'Agostino, R.B., Vasan, R.S., Pencina, M.J., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 117 (6), 743–753 (2008).
- 3 Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592 (7855), 524–533 (2021).
- 4 Ridker, P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Research*, 118 (1), 145–156 (2016).
- 5 Hansson, G.K., & Hermansson, A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 12 (3), 204–212 (2011).
- 6 Moore, K.J., Sheedy, F.J., & Fisher, E.A. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13 (10), 709–721 (2013).
- 7 Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*, 347 (3), 161–167 (2002).
- 8 Ix, J.H., & Shlipak, M.G. Cystatin C and prognosis in cardiovascular disease: A recent meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 49 (5), 593–594 (2007).
- 9 Marmot, M., Friel, S., Bell, R., et al. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet*, 372 (9650), 1661–1669 (2008).
- 10 Butcher, J.C. *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. 3rd ed. (Chichester: John Wiley & Sons, 2016).
- 11 Hairer, E., & Wanner, G. *Solving Ordinary Differential Equations II: Stiff and Differential-Algebraic Problems*. 2nd ed. (Berlin: Springer, 2010).

12 Bafei, S.E.C., & Chong, S. Biomarkers selection and mathematical modeling in biological age estimation. *Communications Biology*, 9 (1), 1–10 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00110-8>.

13 Libert, S., et al. A mathematical model that predicts human biological age from physiological traits identifies environmental and genetic factors that influence aging. *Computational and Systems Biology* (2024). <https://doi.org/10.7554/elife.92092.1>.

14 Suleimenova, M., et al. Application of machine learning in identifying premature aging. *Archive of Gerontology and Geriatrics Research*, 9 (1), 013–021 (2024). <https://doi.org/10.17352/aggr.000038>.

15 Abzaliyev, K., Suleimenova, M., Chen, S., et al. Predicting cardiovascular aging risk based on clinical data through the integration of mathematical modeling and machine learning. *Applied Sciences*, 15 (9), 5077 (2025). <https://doi.org/10.3390/app15095077>.

16 Cevirgel, A., et al. Identification of aging-associated immunotypes and immune stability as indicators of post-vaccination immune activation. *Aging Cell*, 21 (10) (2022). <https://doi.org/10.1111/accel.13703>.

17 Levochkina, E. Immunological markers in the diagnosis of cardiovascular diseases: Prospects and forecasts [Electronic resource]. *CyberLeninka* (2023). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-markery-v-diagnostike-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-perspektivy-i-prognozy/viewer> (accessed 04.04.2025).

18 Ravera, S., et al. Identification of biochemical and molecular markers of early aging in childhood cancer survivors. *Cancers*, 13 (20), 5214 (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13205214>.

19 Mao, C., Yuan, J.Q., Lv, Y.B., et al. Associations between superoxide dismutase, malondialdehyde and all-cause mortality in older adults: A community-based cohort study. *BMC Geriatrics*, 19 (104) (2019). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1109-z>.

20 Sarnak, M.J., Katz, R., Fried, L.F., et al. Cystatin C and aging success. *Archives of Internal Medicine*, 168 (2), 147–153 (2008). <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.40>.

21 Yang, H., Liao, Z., Zhou, Y., et al. Non-linear relationship of serum albumin-to-globulin ratio and cognitive function in American older people: a cross-sectional national health and nutrition examination survey 2011–2014 (NHANES) study. *Frontiers in Public Health*, 12 (2024). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1375379>.

22 Muscari, A., Bianchi, G., Forti, P., et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): A possible surrogate of biological age in the elderly people. *Geroscience*, 43 (2), 845–857 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00249-2>.

23 Sayed-Ahmed, M.Z. Mathematical modelling and deep learning techniques for predicting cardiovascular disease. *Panamerican Mathematical Journal*, 34 (4), 230–244 (2024). <https://doi.org/10.52783/pmj.v34.i4.1880>.

24 Suleimenova, M., et al. A predictive model of cardiovascular aging by clinical and immunological markers using machine learning. *Diagnostics*, 15 (7), 850 (2025). <https://doi.org/10.3390/diagnostics15070850>.

25 Abhishek, et al. A machine learning model for the early prediction of cardiovascular disease in patients. 2023 Second International Conference on Advances in Computational Intelligence and Communication (ICACIC) (2023). <https://doi.org/10.1109/icacic59454.2023.10435210>.

^{1*}Сулейменова М.У.,
магистр, ORCID ID: 0009-0003-8553-5353,
*e-mail: madekin940@gmail.com

²Манапова А.Қ.,
магистр, ORCID ID: 0000-0003-1548-7061,
e-mail: manapova.a.k.math@gmail.com

¹Абзалиев К.Б.,
мед.ф.д., ORCID ID: 0000-0003-2452-854X,
e-mail: abzaliev_kuat@mail.ru

¹Абзалиева С.А.,
мед.ф.к., ORCID ID: 0009-0004-9802-0129,
e-mail: abzalieva.symbat@gmail.com

³Шоманов А.С.,
PhD, ORCID ID: 0000-0001-8253-7474,
e-mail: adai.shomanov@nu.edu.kz

⁴Чен С.,
PhD, ORCID ID: 0000-0002-2690-3588,
e-mail: simingchen3@gmail.com

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан
²Математика және математикалық модельдеу институты, Алматы қ., Қазақстан
³Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан
⁴Фудан университеті, Шанхай қ., Қытай Халық Республикасы

МАТЕМАТИКАЛЫҚ МОДЕЛЬДЕУДІ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ЖҮРЕК-ТАМЫРЛАРДЫҢ ҚАРТАЮЫН БОЛЖАУ

Аңдатпа

Бұл зерттеу математикалық модельдеу және машиналық оқыту әдістерін пайдалана отырып, клиникалық, иммунологиялық және биохимиялық маркерлерді кешенді талдау негізінде жүрек-қан тамырлары ауруларының (ЖҚА) қаупін болжаудың инновациялық тәсілін ұсынады. Бастапқы деректерге гуморальды және жасушалық иммунитеттің көрсеткіштері (CD59, CD16, IL-10, CD14, CD19, CD8, CD4, т.б.), цитокиндер мен жүрек-қан тамырлары ауруларының маркерлері жатады, цитокиндер және қабыну маркерлері (TNF, GM-CSF, CRP), өсу және ангиогенез факторлары (VEGF, PGF), апоптозға және цитотоксикалық әсерге қатысатын белоктар (перфорин, CD95), сондай-ақ бауыр функциясының, бүйрек функциясының, тотығу стрессінің және жүрек жеткіліксіздігінің көрсеткіштері (альбумин, N-T-S-, N-T-S, N-T-S, N-T-, 2000-2000 ж. пептид (NT-proBNP), супероксид дисмутаза (SOD), С-реактивті ақуыз (CRP), холинэстераза (ChE), холестерин және шумақтық фильтрация жылдамдығы (GFR)). Клиникалық және мінез-құлық қауіп факторлары да ескеріледі: артериялық гипертензия (АГ), бұрынғы миокард инфарктісі (PMI), коронарлық артерияларды шунттау (CABG) және/немесе стенттеу, жүректің ишемиялық ауруы (CHD), атриальды фибрилляция (AF), атриоventрикулярлық блок (AV блок), қант диабеті (ДМ), алкогольді тұтыну деңгейі (ДМ), сондай-ақ дене белсенділігі масса индексі (BMI). Зерттеуге 65 және одан жоғары жастағы 52 пациент қатысты. Алынған клиникалық, биохимиялық және иммунологиялық деректер негізінде математикалық модельдеу және машиналық оқыту әдістерін қолдану арқылы жүрек-қан тамырларының ерте қартаю қаупін болжау моделі әзірленді. Зерттеудің мақсаты – жүрек-қан тамырлары ауруларының және оның асқынуларының дамуына бейімділікті ерте анықтауға мүмкіндік беретін болжамдық модельді әзірлеу. Болжау мәселесін шешу үшін математикалық модельдеудің сандық әдістері, соның ішінде Рунге-Кутта, Адамс-Бэшфорт және кері Эйлер әдістері қолданылды, бұл биомаркерлердің уақыт бойынша өзгеру динамикасын және пациенттердің жағдайын жоғары дәлдікпен сипаттауға мүмкіндік берді. Қартаю процестерімен ең үлкен байланысты HLA-DR (50%), CD14 (41%) және CD16 (38%) көрсетті. BMI плацентарлы өсу факторымен корреляцияланған (37%). Гломерулярлық фильтрация жылдамдығы физикалық белсенділікпен (47%) оң корреляцияда, ал SOD белсенділігі онымен теріс корреляцияда (48%), бұл антиоксиданттық қорғаныстың төмендеуін көрсетеді. Алынған нәтижелер жүрек-қан тамырлары қаупін болжау дәлдігін арттыруға және оның дамуының алдын алу және түзету бойынша жеке ұсыныстарды тұжырымдауға мүмкіндік береді.

Тірек сөздер: биомаркерлер, жүрек-қан тамырларының қартаюы, машиналық оқыту, математикалық модельдеу, иммундық қартаю, болжау.

^{1*}**Suleimenova M.,**

M.Ed., ORCID ID: 0009-0003-8553-5353,

*e-mail: madekin940@gmail.com

²**Manapova A.,**

M.Sc., ORCID ID: 0000-0003-1548-7061,

e-mail: manapova.a.k.math@gmail.com

¹**Abzaliyev K.,**

Dr.Med.Sc., ORCID ID: 0000-0003-2452-854X,

e-mail: abzaliyev_kuat@mail.ru

¹**Abzaliyeva S.,**

Cand.Med.Sc., ORCID ID: 0009-0004-9802-0129,

e-mail: abzaliyeva.symbat@gmail.com

³**Shomanov A.,**

PhD, ORCID ID: 0000-0001-8253-7474,

e-mail: adai.shomanov@nu.edu.kz

⁴**Chen S.,**

PhD, ORCID ID: 0000-0002-2690-3588,

e-mail: simingchen3@gmail.com

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Institute of mathematics and mathematical modeling, Almaty, Kazakhstan

³Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

⁴Fudan University, Shanghai, China

PREDICTION OF CARDIOVASCULAR AGING USING MATHEMATICAL MODELING

Abstract

This study presents an innovative approach to predicting the risk of cardiovascular diseases (CVD) based on a comprehensive analysis of clinical, immunological and biochemical markers using mathematical modeling and machine learning methods. The initial data include indicators of humoral and cellular immunity (CD59, CD16, IL-10, CD14, CD19, CD8, CD4, etc.), cytokines and markers of cardiovascular diseases, cytokines and inflammation markers (TNF, GM-CSF, CRP), growth and angiogenesis factors (VEGF, PGF), proteins involved in apoptosis and cytotoxicity (perforin, CD95), as well as indicators of liver function, kidney function, oxidative stress and heart failure (albumin, cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), superoxide dismutase (SOD), C-reactive protein (CRP), cholinesterase (ChE), cholesterol and glomerular filtration rate (GFR)). Clinical and behavioral risk factors are also taken into account: arterial hypertension (AH), previous myocardial infarction (PMI), coronary artery bypass grafting (CABG) and/or stenting, coronary heart disease (CHD), atrial fibrillation (AF), atrioventricular block (AV block), diabetes mellitus (DM), as well as lifestyle (smoking, alcohol consumption, physical activity level), education, body mass index (BMI). The study included 52 patients aged 65 years and older. Based on the obtained clinical, biochemical and immunological data, a model for predicting the risk of premature cardiovascular aging was developed using mathematical modeling and machine learning methods. The aim of the study was to develop a prognostic model that allows for early detection of a predisposition to the development of CVD and its complications. To solve the forecasting problem, numerical methods of mathematical modeling were used, including the Runge-Kutta, Adams-Bashforth and backward Euler methods, which made it possible to describe the dynamics of changes in biomarkers and patients' condition over time with high accuracy. The greatest association with aging processes was demonstrated by HLA-DR (50%), CD14 (41%) and CD16 (38%). BMI correlated with placental growth factor (37%). Glomerular filtration rate positively correlated with physical activity (47%), while SOD activity negatively correlated with it (48%), which reflects a decrease in antioxidant protection. The obtained results make it possible to increase the accuracy of cardiovascular risk forecasting and to formulate personalized recommendations for the prevention and correction of its development.

Keywords: biomarkers, cardiovascular aging, machine learning, mathematical modeling, immune aging, forecasting.

Дата поступления статьи в редакцию: 12.08.2025