

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66

УДК: 616-092.11

Ильющенко А. К.^{ID}*, Мельницкая А. А.^{ID}, Веряскина А. Е.^{ID},
Мачехина Л. В.^{ID}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, — Ильющенко Анна Константиновна.

E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru.

Резюме

Биологический возраст (БВ) является интегративным показателем, отражающим степень старения организма и биологический износ систем. В отличие от календарного возраста, БВ может быть изменяемым и использоваться в качестве маркера эффективности геропротективных вмешательств. Современные технологии позволяют рассчитывать БВ на основе различных источников: клинических и лабораторных данных, эпигенетических модификаций, иммунных профилей, микробиома и мультиомных панелей. В настоящей статье рассматриваются различные подходы к оценке БВ, включая эпигенетические часы (Horvath, GrimAge), фенотипические индексы (PhenoAge, индекс дефицитов), иммунологические модели (iAge), а также калькуляторы, основанные на анализе биохимических и гематологических параметров. Для подготовки обзора был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Scopus. Были отобраны оригинальные и обзорные статьи, опубликованные преимущественно с 2010 по 2024 год, содержащие информацию о методах оценки БВ, их прогностическом значении и применении в клинической практике. Авторы обсуждают потенциал внедрения оценки БВ в клиническую практику и персонализированную медицину, а также необходимость валидации существующих инструментов в разных популяциях.

Ключевые слова: биологический возраст; эпигенетические часы; старение; калькуляторы старения; геронтология.

Для цитирования: Ильющенко А. К., Мельницкая А. А., Веряскина А. Е.,
Мачехина Л. В. Использование калькуляторов биологического возрас-
та в клинической практике. *Проблемы геронавки*. 2025; 2 (10): 60–66.
DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66.

Поступила: 03.03.2025. Принята к печати: 10.04.2025. Дата онлайн-
публикации: 30.06.2025.

THE USE OF BIOLOGICAL AGE CALCULATORS IN CLINICAL PRACTICE

Ilyushchenko A. K. *, Melnitskaya A. A. , Veriaskina A. E. , Matchekhina L. V. 

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

* Corresponding author: Ilyushchenko Anna Konstantinovna. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru.

Abstract

Biological age (BA) is defined as an integrative indicator reflecting the degree of organismal aging and biological wear of physiological systems. In contrast to chronological age, BA is a potentially modifiable variable and may serve as a biomarker of geroprotective intervention efficacy. Recent advances have enabled the development of BA calculators based on clinical and laboratory data, epigenetic modifications, immune signatures, microbiome, and multi-omics profiles. This article reviews various approaches to BA assessment, including epigenetic clocks (Horvath, GrimAge), phenotypic indices (PhenoAge, frailty index), immune aging models (iAge), and calculators derived from standard blood tests. The present review was prepared by conducting a comprehensive literature search utilising the PubMed and Scopus databases. A comprehensive search was conducted of original and review papers published primarily between 2010 and 2024, the focus of which was the description of BA estimation methods, their predictive utility, and clinical applicability. The review discusses the potential for integrating BA assessment into clinical practice and personalised medicine, as well as the need for further validation and standardisation of these tools across populations.

Keywords: biological age; epigenetic clocks; aging; aging calculators; gerontology.

For citation: Ilyushchenko A. K., Melnitskaya A. A., Veriaskina A. E., Matchekhina L. V. The Use of Biological Age Calculators in Clinical Practice. *Problems of Geroscience*. 2025; 2 (10): 60–66. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66.

Received: 03.03.2025. Accepted: 10.04.2025. Published online: 30.06.2025.

ВВЕДЕНИЕ

Старение человека сопровождается постепенным снижением резервов и функций организма, что приводит к росту риска хронических заболеваний и смертности с возрастом [1]. Однако темпы этого процесса у разных людей существенно различаются. Календарный (хронологический) возраст не всегда отражает истинное биологическое состояние: у людей одного паспортного возраста наблюдаются различия в состоянии здоровья и функциональных показателях [2]. Понятие биологического возраста введено для количественной оценки степени

возрастных изменений организма с учетом индивидуальных особенностей старения. Биологический возраст (БВ) определяется на основе совокупности биомаркеров — измеримых показателей, связанных с возрастными изменениями на молекулярном, клеточном, тканевом и функциональном уровнях [3]. Предполагается, что БВ лучше коррелирует с состоянием здоровья и продолжительностью жизни, чем хронологический возраст [4].

Поиск надежных биомаркеров старения продолжается уже несколько десятилетий. Еще в 1969 г. Алекс Комфорт предложил возможность

количественного измерения процессов старения с помощью специфических биомаркеров [3]. За прошедшие годы предложено множество отдельных индикаторов старения — от уровня отдельных молекул (например, длины теломер, модификации ДНК) до комплексных показателей (функциональные пробы, индексы гомеостаза) [5, 6]. Однако ни один из отдельных маркеров не оказался одновременно достаточно информативным и универсальным для оценки биологического возраста человека. Поэтому сейчас наиболее перспективными считаются комплексные показатели, интегрирующие информацию от нескольких маркеров или целых групп параметров [7]. Объединяя разные показатели в единую модель, можно более полно отразить сложность процесса старения организма [8].

Благодаря прогрессу биомедицинских технологий и методов анализа данных в последние годы появились так называемые калькуляторы биологического возраста — алгоритмы, вычисляющие биологический возраст на основе наборов биомаркеров. Их часто называют также часами старения, подчеркивая способность этих моделей определять возраст, отличающийся от календарного [9]. К настоящему времени разработаны различные типы таких калькуляторов: на основе клинико-лабораторных показателей (например, комбинации результатов анализов крови и функциональных тестов) [10, 11], на основе эпигенетических данных (уровня метилирования ДНК) [12], на основе иммунных параметров (иммунологические «часы старения») [13, 14], данных протеомного, метаболомного, микробиомного (и других «омных» профилей) и др. [15, 16]. Каждый из подходов имеет свои достоинства и ограничения, и исследования продолжаются в направлении создания интегральных моделей, учитывающих множество аспектов старения одновременно [17].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Применение калькуляторов биологического возраста в медицине представляет большой интерес. Показано, что ускоренное биологическое старение ассоциировано с повышенным риском развития множества заболеваний — сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, метаболических и др. [18, 19]. Например, биологический возраст, рассчитанный по различным моделям, даже после поправки на хронологический возраст статистически значимо связан с риском смерти от всех причин. Это означает, что оценка БВ может использоваться для прогнозирования неблагоприятных исходов и стратификации пациентов по степени риска более точно, чем стандартный учет возраста в годах. Кроме того, измерение биологического возраста открывает новые возможности для

персонализированной медицины: зная, что у данного пациента биологический возраст опережает хронологический, врач может рекомендовать более интенсивные профилактические меры и мониторинг, а при «молодом» биологическом возрасте — наоборот, избегать ненужных вмешательств [20]. Наконец, калькуляторы БВ применяются в геронтологических исследованиях для оценки эффективности различных вмешательств, направленных на замедление старения (например, диета, физическая активность, лекарственные интервенции): снижение биологического возраста под воздействием терапии рассматривается как критерий ее успешности [21, 22]. Таким образом, интеграция оценки биологического возраста в клиническую практику может улучшить профилактику и лечение возраст-ассоциированных состояний. В данном обзоре обобщены современные данные о различных методах расчета биологического возраста и их возможном применении в клинике, обсуждаются ограничения существующих методов, а также перспективы их дальнейшего совершенствования.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТИПЫ «ЧАСОВ СТАРЕНИЯ»

Одним из первых подходов к интегральной оценке старения человека стали композитные индексы на основе клинических данных и функциональных тестов. Примером является индекс дефицитов (frailty index), предложенный как количественная мера износа организма путем суммирования различных отклонений в состоянии человека [16]. Индекс дефицитов рассчитывается как доля имеющихся у пациента нарушений (симптомов, заболеваний) из списка возможных; показано, что он нарастает с возрастом и хорошо предсказывает риск смертности [16]. Другой схожий показатель — биологический возраст по методу Клемеры — Дубала (KDM), вычисляемый с помощью регрессионной модели на основе набора клинико-лабораторных показателей (артериальное давление, уровни различных веществ в крови и др.) [2, 7]. В работе Левин (2013) сравнивалось несколько алгоритмов расчета БВ по клиническим данным, и метод Клемеры — Дубала оказался наиболее точным предиктором смертности [7]. Эти подходы фактически комбинируют несколько традиционных биомаркеров (например, артериальное давление, холестерин, глюкоза, показатели функций легких, почек, печени и пр.), выводя интегральный «возраст-зависимый» индекс.

В 2018 г. разработан Phenotypic Age (фенотипический возраст) — модель, учитывающая 9 клинико-биохимических параметров крови (включая уровень альбумина, глюкозы, С-реактивного белка, лейкоцитов и др.) и календарный возраст [11, 19]. PhenAge был валиден как маркер, тесно связанный

с риском смертности и заболеваемости: фенотипический возраст, опережающий паспортный, ассоциирован с повышенной смертностью, более высокой распространенностю сердечно-сосудистых заболеваний, рака и других патологий [19].

Одним из самых значимых прорывов в биогеронтологии стало открытие так называемых эпигенетических часов — предсказателей возраста, основанных на уровне метилирования ДНК в определенных участках генома [12, 16]. В 2013 г. Стив Хорват разработал первую эпигенетическую модель, позволяющую с высокой точностью оценивать возраст тканей по 353 метилированным сайтам ДНК [4]. Эти часы Хорвата показывали корреляцию с хронологическим возрастом (ошибка ~3 года) для разных тканей и клеток человека. В то же время было обнаружено, что расхождение эпигенетического возраста с хронологическим несет биологический смысл: например, у больных с возраст-ассоциированными патологиями эпигенетический возраст часто ускорен, а у долгожителей — отстает от паспортного. Позже были созданы другие эпигенетические часы, в том числе часы Hannum (специфичные для крови) и усовершенствованные модели, ассоциированные с риском болезней [5]. Так, часы GrimAge, представленные в 2019 г., интегрируют метилирование локусов, связанных с уровнями плазменных белков и табакокурением, и оказались сильным предиктором времени до смерти, болезней сердца, рака и других исходов [20, 21]. Показано, что ускорение эпигенетического возраста по GrimAge (то есть опережение календарного) статистически связано с более высокой смертностью: прирост эпигенетического возраста на 5 лет увеличивает риск смерти на ~20–30%.

С возрастом происходят характерные изменения в иммунной системе, обозначаемые термином «иммунное старение» («иммуносенесценция») [12, 17]. К ним относятся инволюция тимуса, снижение пула наивных Т-лимфоцитов, накопление «старых» эффекторных Т-клеток памяти, повышение уровня провоспалительных цитокинов (так называемое воспаление старения, или *inflammaging*). Эти сдвиги приводят к повышенной восприимчивости пожилых пациентов к инфекциям, снижению эффективности вакцинации, увеличению риска аутоиммунных заболеваний и хроническому воспалительному фону, способствующему атеросклерозу, нейродегенерации и пр. [17, 18]. Поэтому логично использовать иммунные параметры как биомаркеры биологического возраста. В 2021 г. был предложен иммунный возраст iAge — индекс, рассчитываемый с помощью машинного обучения на основании профиля циркулирующих цитокинов и хемокинов [13]. Модель iAge включала уровень ряда провоспалительных факторов; повышенный iAge ассоциировался с множественной коморбидностью, иммунным истощением и признаками сердечно-сосудистого старения у людей разного возраста [13]. Иными словами,

люди с более высоким иммунным возрастом демонстрировали характерные возрастные патологии, даже если их календарный возраст был не очень высок. Учитывая изложенное, можно сказать, что иммунологические часы предлагают ценный углубленный взгляд на степень старения, дополняя эпигенетические и клинические индексы.

Таким образом, в распоряжении современной науки имеется широкий спектр методов оценки биологического возраста: от простых клинических индексов до высокоточных эпигенетических и мультиомных «часов», основные характеристики данных методов указаны в таблице 1. Все они по своему информативны, и их показатели нередко коррелируют друг с другом (например, люди с высоким индексом хрупкости имеют и ускоренный эпигенетический возраст, и укороченные теломеры) [19, 23]. Продолжаются попытки унифицировать оценку БВ, создав интегральные модели на основе многомерных данных и машинного обучения. Такие модели уже демонстрируют высокую прогностическую силу в исследованиях и, вероятно, со временем найдут применение и в клинике.

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Внедрение оценки биологического возраста в работу врача может принести ряд конкретных преимуществ. Биологический возраст выступает интегральным индикатором накопления повреждений в организме, предшествующих клиническим проявлениям болезней. Повышенный биологический возраст ассоциирован с повышенной распространенностью хронических заболеваний даже у относительно молодых людей [18, 25]. Например, ускорение эпигенетического возраста по GrimAge показало связь с более высоким риском развития рак легкого и большей смертностью от него [20, 21]. Фенотипический возраст и индекс KDM-биовозраста ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт) сильнее, чем хронологический возраст [11, 25, 26]. Таким образом, измерение БВ позволяет выявлять пациентов высокого риска задолго до возникновения у них явных симптомов. На популяционном уровне это дает возможность усилить профилактические меры в данной группе — например, более интенсивно снижать факторы риска у лиц с высоким биологическим возрастом. В отдельных случаях обнаружение несоответствия биологического и календарного возраста может служить поводом для углубленного обследования.

Концепция биологического возраста тесно связана с идеей персонализированной медицины. Поскольку люди стареют по-разному, то и подход к профилактике и лечению должен учитывать «биологический статус». В клинической практике врачи

Таблица 1. Сравнительная характеристика калькуляторов биологического возраста**Table 1.** Comparative characteristics of biological age calculators

Название модели	Тип подхода	Основа расчета	Клиническая интерпретация	Преимущества для врача	Ограничения
PhenoAge	Фенотипический, клинико-лабораторный	9 биохимических маркеров крови и хронологический возраст	Отражает физиологическое состояние организма. Повышенный PhenoAge ассоциирован с риском смерти и наличия хронических возраст-ассоциированных болезней	Использует доступные анализы; легко внедрить в клинической практике	Не учитывает молекулярные механизмы; чувствителен к острый воспалительным состояниям
KDM	Регрессионная модель клинико-биохимическая	Рассчитывается на основе регрессии между лабораторными показателями и хронологическим возрастом	Служит приближенной оценкой «функционального» возраста	Простой алгоритм; воспроизводим в разных выборках и популяциях	Метод устаревший; точность ниже, чем у современных моделей
GrimAge	Эпигенетический, метилирование ДНК	Модель включает метилирование участков ДНК, отражающих уровни белков риска	Прогностический маркер риска смерти, сердечно-сосудистых заболеваний	Наиболее валидированная модель по исходам; можно использовать как суррогатную конечную точку в исследованиях	Высокая стоимость; недоступен в рутинной практике; требует сложной технологии
iAge	Иммунологический, протеомика	Циркулирующие уровни воспалительных медиаторов, модель обучена с помощью искусственного интеллекта	Иммунный возраст. Повышенный iAge ассоциирован с высокой смертностью	Позволяет оценить хроническое воспаление и иммунный резерв пациентов	Методология сложна; высокие затраты; нет стандарта референсных значений
Frailty Index (индекс дефицитов)	Клинический, функциональный	Количество нарушений из набора симптомов, болезней, лабораторных и функциональных отклонений (в виде доли)	Отражает степень накопления возрастных дефицитов. Прямо ассоциирован с риском госпитализаций и смертности	Прост в применении; может рассчитываться вручную; активно используется в геронтологии	Не определяет возраст в годах; зависит от субъективных шкал и доступности данных

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data.

фактически оценивают биологический возраст пациента, его функциональный резерв. Обычно это делается субъективно или с помощью упрощенных критериев (наличие коморбидности, результаты различных функциональных тестов и шкал). Калькуляторы биологического возраста могут дать более объективный и количественный ориентир для различных клинических ситуаций [10, 20]. Таким образом, стратификация по биологическому возрасту может использоваться при выборе лечебной тактики, особенно у пациентов старших возрастных групп.

В настоящее время проводятся клинические испытания различных потенциальных геропротективных средств [1]. Основной проблемой таких исследований является выбор конечных точек: ждать снижения смертности или заболеваемости приходится годы и десятилетия. Здесь на помощь приходят биомаркеры старения, прежде всего эпигенетические часы — как наиболее валидированные.

Изменение биологического возраста может служить прокси-результатом при оценке эффекта: например, если препарат замедляет рост эпигенетического возраста или снижает его, это указывает на замедление процессов старения с большой вероятностью [20, 23]. Биологический возраст постепенно становится инструментом для быстрой оценки эффективности антивозрастных мер — будь то лекарственные интервенции, диеты, упражнения или другие воздействия.

Важно отметить, что практическое внедрение этих методов должно опираться на доказательные данные. Пока что большинство сведений о пользе калькуляторов БВ получено в когортных исследованиях и не прошло проверку в рандомизированных клинических испытаниях (исключение — использование БВ как конечной точки в геропротективных рандомизированных клинических исследованиях). Поэтому, хотя перспективы многообещающие, требуется аккуратность в интерпретации биологического

возраста у конкретного пациента. Ниже рассмотрены ограничения и проблемы, которые препятствуют широкому использованию этих технологий в медицине на текущий момент.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Несмотря на значительный прогресс, применение калькуляторов биологического возраста вне исследовательских условий встречает ряд трудностей. Во-первых, стандартизация и валидация методов недостаточны. Разные исследования используют разные алгоритмы и панели биомаркеров, нет единых референсных шкал. Например, эпигенетические часы Хорвата, GrimAge, PhenoAge дают несколько отличающиеся оценки биологического возраста для одного и того же человека [11]. Нет консенсуса, какой из показателей лучше применять в клинике, поскольку прямое сравнительное исследование на большую выборку и предсказательную ценность для конкретных клинических исходов еще проводится [25]. Во-вторых, многие методы дороги и технологически сложны. Анализ ДНК-метилирования или полный протеомный анализ плазмы требуют высокоточного оборудования и существенных затрат, что делает их непригодными для массового скрининга [21]. Влияние вмешательств на биологический возраст изучено недостаточно. Еще не выяснено в исследованиях, обратимы ли воздействия на эпигенетические часы или иммунный возраст при изменении образа жизни или это в основном генетически запрограммированные процессы [17]. Ускоренный биологический возраст может быть следствием скрытой болезни, а не ее причиной. Например, высокий эпигенетический возраст может отражать присутствие субклинического заболевания или хронической инфекции, которые и обуславливают более высокую смертность [20]. То есть биологический возраст — скорее индикатор общего бремени неблагоприятных факторов, но не всегда независимый модифицируемый фактор риска. Тем не менее ряд экспериментов на животных показывает, что вмешательства, замедляющие старение (например, те же сенолитики), ведут к уменьшению биологического возраста и улучшению здоровья [1]. Учитывая перечисленное, основные направления развития калькуляторов биологического возраста — это повышение их точности, доступности и доказанности. С точки зрения точности, вероятно, будут появляться все новые поколения «часов», объединяющие мультиомные данные, — так называемые интегральные часы старения [11, 27, 28]. Они могут учитывать одновременно и эпигенетическую информацию, и клинические показатели, и даже данные о генетической предрасположенности и микробиоте, давая наиболее объемную оценку БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка биологического возраста — перспективное направление, способное существенно обогатить клиническую практику в эпоху старения населения. Современные исследования подтвердили, что биологический (физиологический) возраст человека часто расходится с календарным и имеет важное прогностическое значение для здоровья и долголетия. Появились объективные методы вычисления биологического возраста — от интегральных клинических индексов до высокоточных эпигенетических, иммунологических и мультиомных «часов старения». Они уже используются для научного анализа процессов старения и тестирования геропротекторных вмешательств. В клинической практике применение этих методов позволит улучшить раннее выявление групп риска, персонализировать медицинские рекомендации и оценивать эффективность профилактических мер по замедлению старения. Тем не менее требуется стандартизация методов и накопление нормативных данных, подтверждение клинической эффективности оценки БВ в больших проспективных исследованиях, а также обучение врачей интерпретации результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Участие авторов. Ильющенко А. К. — разработка дизайна статьи, сбор и интерпретация данных, написание итоговой версии статьи.

Мачехина Л. В. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных, написание текста статьи.

Мельницкая А. А. — сбор и интерпретация данных.

Веряскина А. Е. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' contribution

Ilyushchenko A. K development of the article design, collection and interpretation of data, and writing the final version of the article.

Matchekhina L. V development of the article design, interpretation of data, and writing the article text.

Melnitskaya A. A collection and interpretation of data.

Veriaskina A. E development of the article design, interpretation of data.

All authors approved the final version of the article before publication.

ORCID АВТОРОВ:

Ильющенко А. К. / Ilyushchenko A. K. — 0000-0002-3544-5347
 Мельницкая А. А. / Melnitskaya A. A. — 0009-0009-0858-2053
 Веряскина А. Е. / Veriaskina A. E. — 0009-0008-6926-2195
 Мачехина Л. В. / Matchekhina L.V. — 0000-0002-2028-3939

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. López-Otín C., Blasco MA, Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023; 186 (2): 243–278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
2. Klemara P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127 (3): 240–248. DOI: 10.1016/j.mad.2005.10.004.
3. Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R. A. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet.* 2003; 361(9355): 393–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7.
4. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [published correction appears in Genome Biol. 2015 May 13; 16: 96. DOI: 10.1186/s13059-015-0649-6. *Genome Biol.* 2013; 14 (10): R115. DOI: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
5. Hannum G., Guinney J., Zhao L., et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell.* 2013; 49 (2): 359–367. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
6. Belsky D. W., Caspi A., Corcoran D. L., et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife.* 2022; 11: e73420. Published 2022 Jan 14. DOI: 10.7554/eLife.73420.
7. Levine M. E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68 (6): 667–674. DOI: 10.1093/gerona/gls233.
8. Marioni R. E., Shah S., McRae A. F., et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 2015; 16 (1): 25. Published 2015 Jan 30. DOI: 10.1186/s13059-015-0584-6.
9. Krištić J., Vučković F., Menni C., et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (7): 779–789. DOI: 10.1093/gerona/glt190.
10. Rode L., Nordestgaard B. G., Bojesen S. E. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64, 657 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (6): djv074. Published 2015 Apr 10. DOI: 10.1093/jnci/djv074.
11. Jylhävä J., Pedersen N. L., Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine.* 2017; 21: 29–36. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
12. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018; 19 (6): 371–384. DOI: 10.1038/s41576-018-0004-3.
13. Yamada H. Epigenetic Clocks and EpiScore for Preventive Medicine: Risk Stratification and Intervention Models for Age-Related Diseases. *J Clin Med.* 2025; 14 (10): 3604. Published 2025 May 21. DOI: 10.3390/jcm14103604.
14. Sayed N., Huang Y., Nguyen K., et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging [published correction appears in *Nat Aging.* 2021 Aug; 1 (8): 748. DOI: 10.1038/s43587-021-00102-x. *Nat Aging.* 2021; 1: 598–615. DOI: 10.1038/s43587-021-00082-y.
15. Galkin F., Mamoshina P., Aliper A., et al. Human Gut Microbiome Aging Clock Based on Taxonomic Profiling and Deep Learning. *iScience.* 2020; 23 (6): 101199. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101199.
16. Tanaka T., Biancotto A., Moaddel R., et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell.* 2018; 17 (5): e12799. DOI: 10.1111/acel.12799.
17. Huh J. Y., Ross G. W., Chen R., et al. Total and differential white blood cell counts in late life predict 8-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (3): 439–446. DOI: 10.1111/jgs.13298.
18. Wang Q., Zhan Y., Pedersen N. L., Fang F., Hägg S. Telomere Length and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2018; 48: 11–20. DOI: 10.1016/j.arr.2018.09.002.
19. Vetter V. M., Meyer A., Karbasiyan M., Steinhagen-Thiessen E., Hopfenmüller W., Demuth I. Epigenetic Clock and Relative Telomere Length Represent Largely Different Aspects of Aging in the Berlin Aging Study II (BASE-II). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74 (1): 27–32. DOI: 10.1093/gerona/gly184.
20. Lu A. T., Quach A., Wilson J. G., et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (2): 303–327. DOI: 10.1863/aging.101684.
21. Lu A. T., Binder A. M., Zhang J., et al. DNA methylation GrimAge version 2. *Aging (Albany NY).* 2022; 14 (23): 9484–9549. DOI: 10.1863/aging.204434.
22. Lehallier B., Gate D., Schaum N., et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med.* 2019; 25 (12): 1845–1850. DOI: 10.1038/s41591-019-0673-2.
23. Gialluisi A., Santoro A., Tirozzi A., et al. Epidemiological and genetic overlap among biological aging clocks: New challenges in biogerontology. *Ageing Res Rev.* 2021; 72: 101502. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101502.
24. Fahy G. M., Brooke R. T., Watson J. P., et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell.* 2019; 18 (6): e13028. DOI: 10.1111/acel.13028.
25. Zhavoronkov A., Mamoshina P. Deep Aging Clocks: The Emergence of AI-Based Biomarkers of Aging and Longevity. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40 (8): 546–549. DOI: 10.1016/j.tips.2019.05.004.
26. Pratichizzo F., Frigé C., Pellegrini V., et al. Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine. *Ageing Res Rev.* 2024; 96: 102253. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102253.
27. Forrester S. N., Baek J., Hou L., Roger V., Kiefe C. I. A Comparison of 5 Measures of Accelerated Biological Aging and Their Association With Incident Cardiovascular Disease: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13 (8): e032847. DOI: 10.1161/JAHA.123.032847.
28. Furrer R., Handschin C. Biomarkers of aging: from molecules and surrogates to physiology and function. *Physiol Rev.* 2025; 105 (3): 1609–1694. DOI: 10.1152/physrev.00045.2024.