



IBG

Институт
биологии старения



УНИВЕРСИТЕТ
ЛОБАЧЕВСКОГО

Современные панели оценки биовозраста на основе моделей ИИ: PhenoAge, эпигенетический, КОГНИТИВНЫЙ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ

М.В. Иванченко

зам. директора Института биологии старения

д.ф.-м.н., зав. каф. прикладной математики

ivanchenko@unn.ru

Нижний Новгород 2023



IBG

Институт
биологии старения



Легенды и долгожители



Мафусаил

4222—3253 до н. э.
969 лет

*его молитва имела
силу отгонять,
«отсылать»
смерть, с которой
он сражался как бы
духовным мечом,
спасая людей. Его
молитва за
погибающее
человечество,
соединяясь с
молитвой Ноя,
отдаляла
Всемирный потоп,
который начался
лишь после смерти
Мафусаила*



Мафусаил

(HD 140283)
Старейшая звезда
Созвездие Весов
190 световых лет от
Земли
**Возраст 14,46±0,8 млрд
лет**



Мафусаил

экземпляр сосны
остистой межгорной (*Pinus
longaeva*)
Возраст ~5000 лет



Гренландская акула

– около 272-512 лет



IBG

Институт
биологии старения

Говорят, ученые
скоро откроют
секрет вечной
жизни...



Надеюсь, я
до этого не
доживу...

Вечная молодость – как получить

Эликсир бессмертия — сказочное вещество, обладающее свойством омолаживать человеческий организм и продлевать его жизнь до бесконечности.

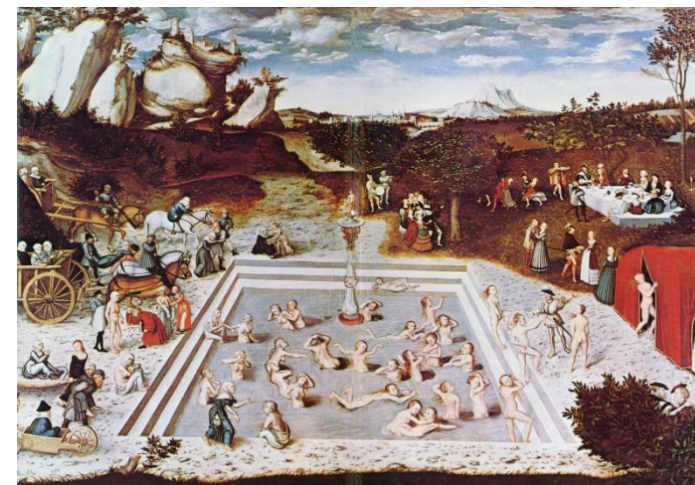
Упоминается в легендах и преданиях многих народов как своеобразная «пища» богов:

- амброзия (др. Греция)
- амрита (др. Индия)
- вода бессмертия (др. Египет)



Император Цинь Ши Хуанди (III в. до н.э.) Экспедиция в поисках эликсира бессмертия

Источник вечной молодости — легендарный родник, восстанавливающий молодость всякого, кто из него пьёт. Упоминания встречаются уже у Геродота, в «Истории Александра Великого», в мифах карибских индейцев



*Источник молодости.
Лукас Кранах Старший, 1546*

Вечная молодость – как потерять ... и как снова вернуть

Грехопадение — общее для всех авраамических религий понятие, обозначающее нарушение первым человеком воли Бога

От дерева познания добра и зла, не ешь от него; ибо в день, в который ты вкусишь от него, смертью умрешь — Быт. 2:17

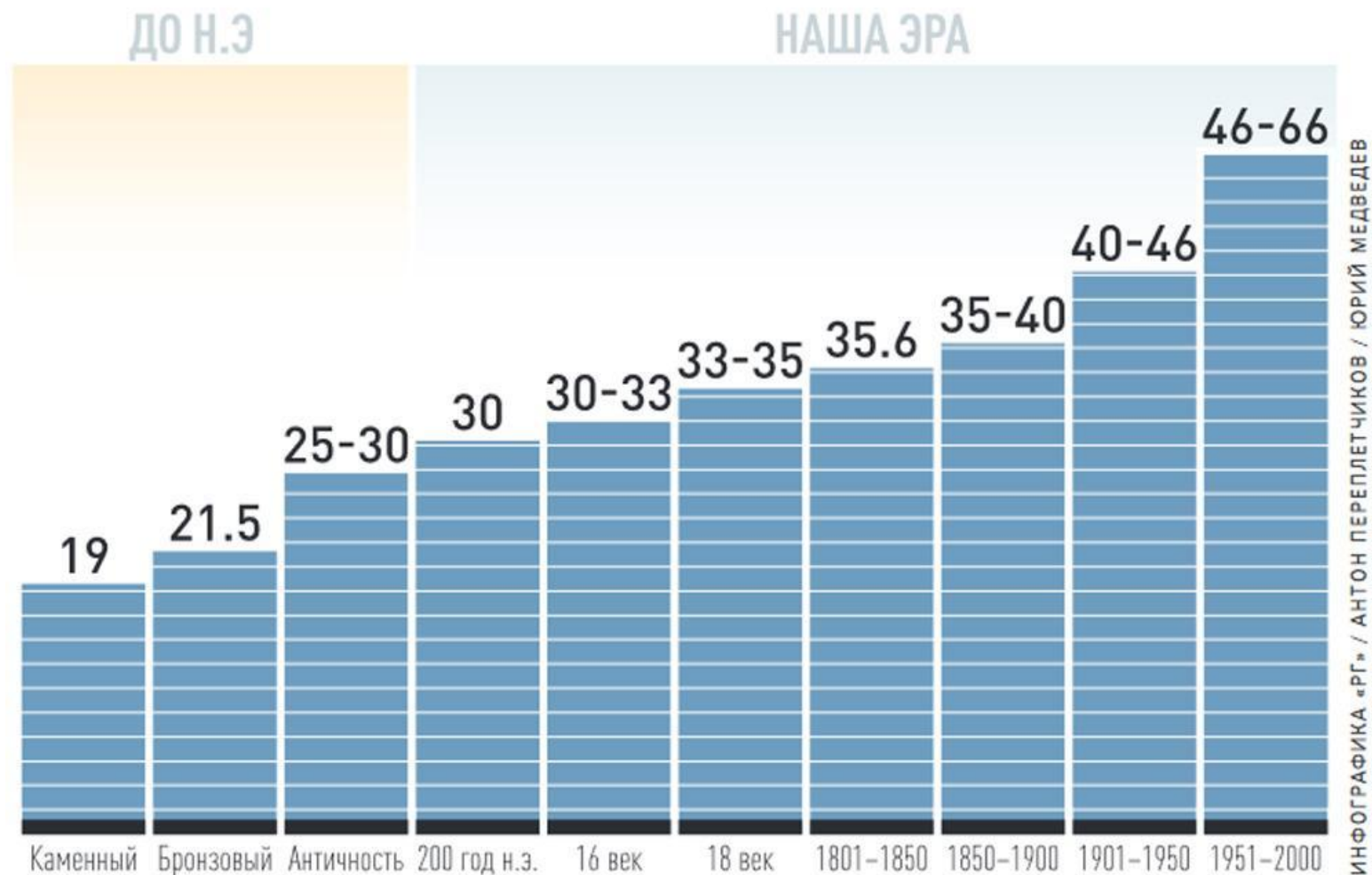
Святой Грааль – чаша, из которой Иисус Христос вкушал на Тайной вечере и в которую Иосиф Аримафейский собрал кровь из ран распятого на кресте Спасителя.

Испивший из чаши Грааля получает прощение грехов, вечную жизнь




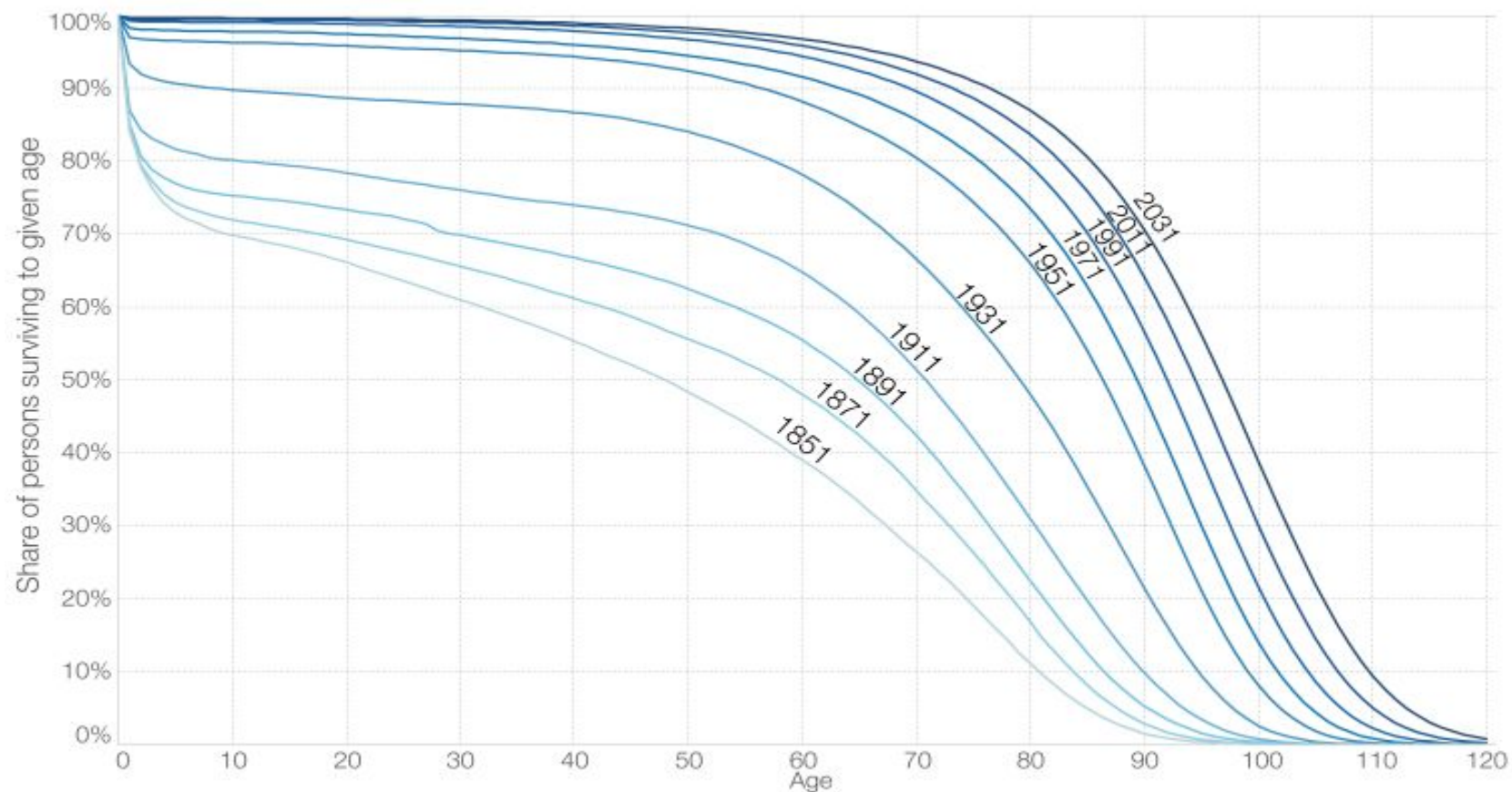
Как было и как стало

СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА В РАЗНЫЕ ЭПОХИ



Что изменяется? Кривая дожития

Share of persons surviving to successive ages for persons born 1851 to 2031, England and Wales according to mortality rates experienced or projected, (on a cohort basis) 



Data source: Office for National Statistics (ONS). Note: Life expectancy figures are not available for the UK before 1951; for long historic trends England and Wales data are used. The interactive data visualization is available at OurWorldInData.org. There you find the raw data and more visualizations on this topic. Licensed under CC-BY-SA by the author Max Roser.

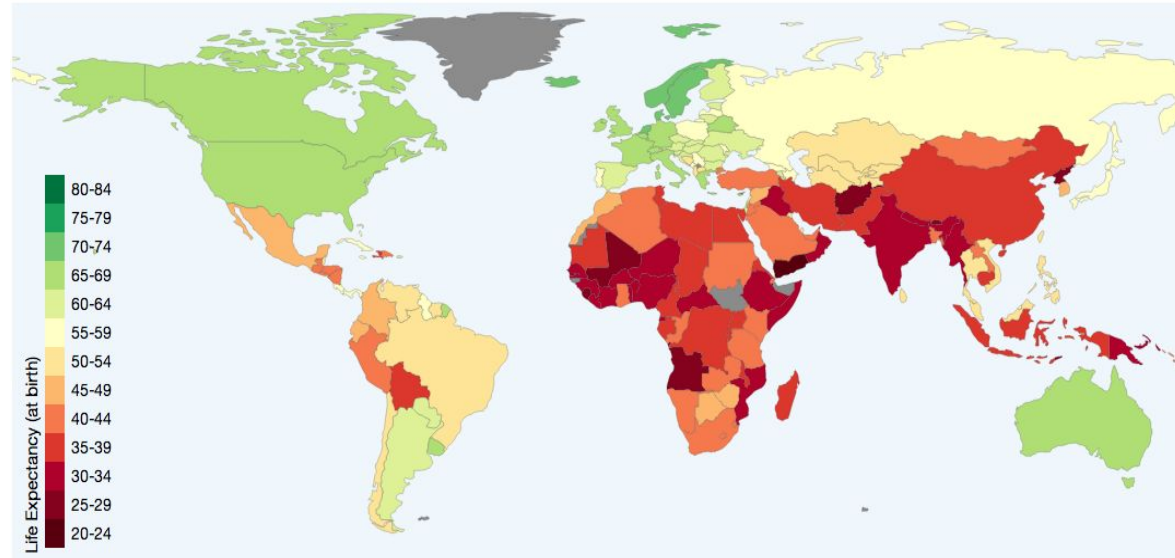
Восприятие старения



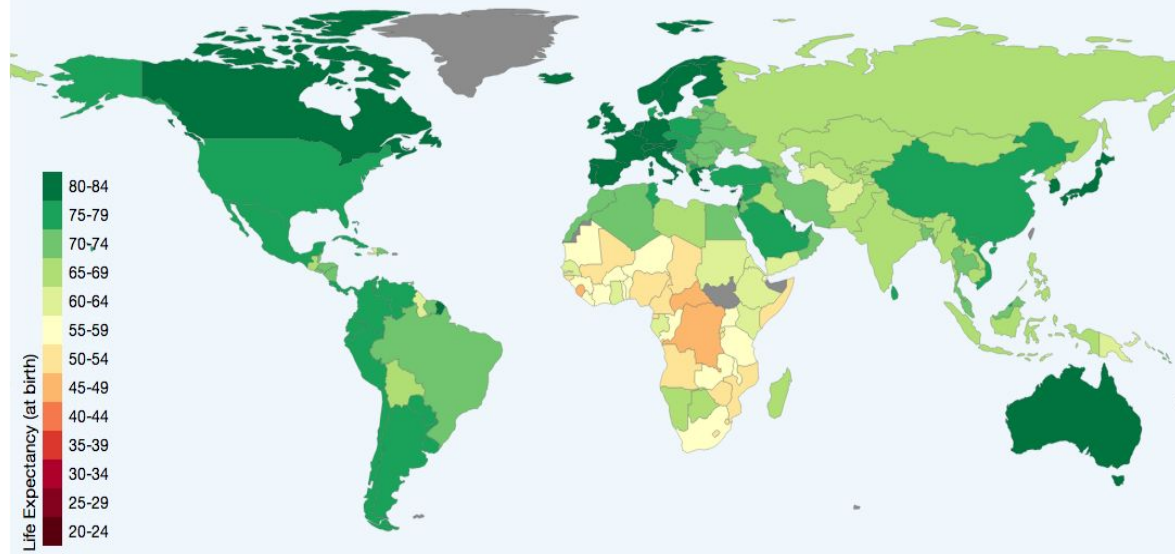
Christoffer Wilhelm Eckersberg (XVIII): Ages of Man

Стареющий мир

1950



2011

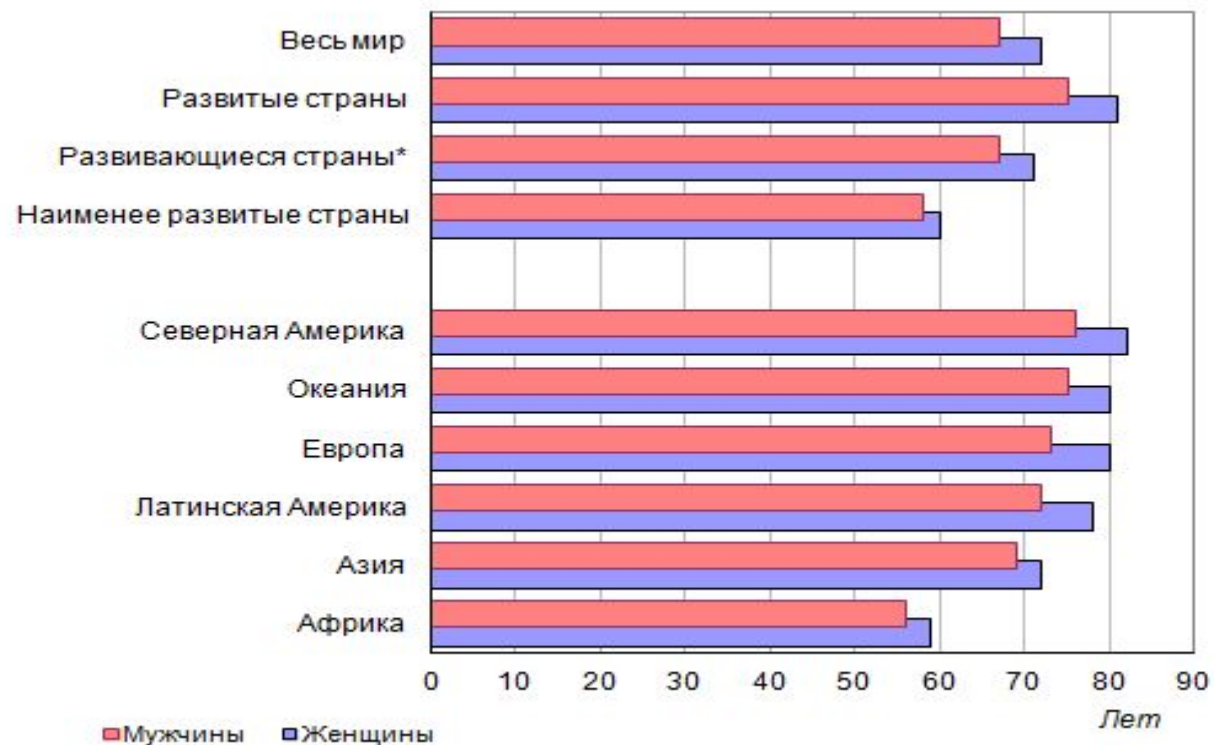


Россия

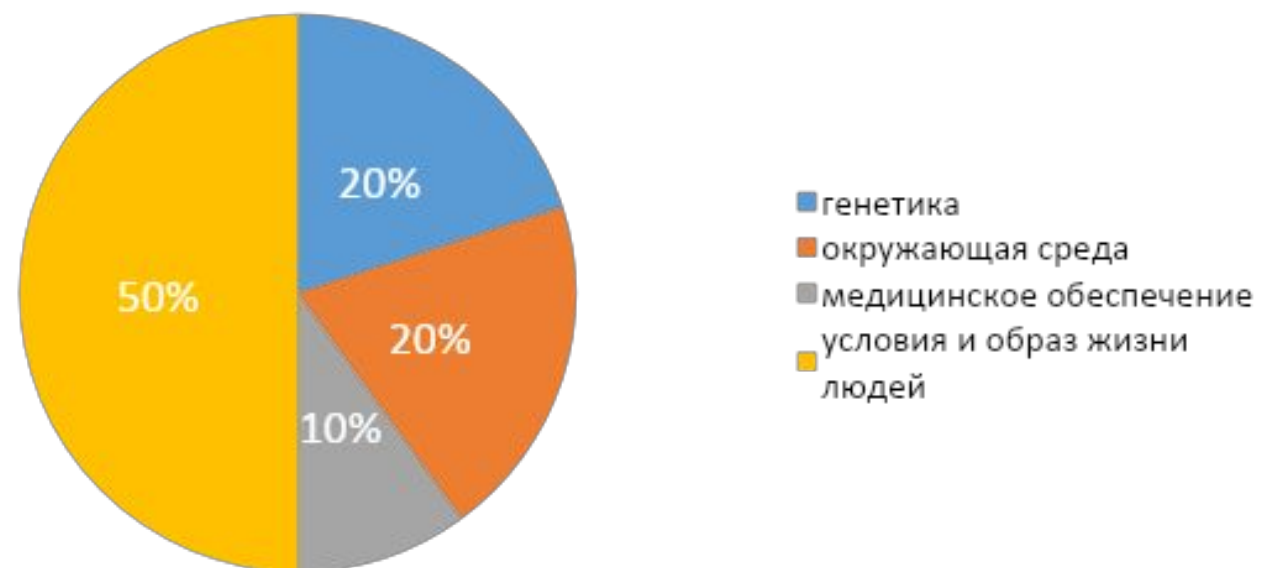


- Огромная вариативность
- Хронологический (календарный) возраст не является достаточно объективным фактором риска

Мужчины и женщины



Факторы старения



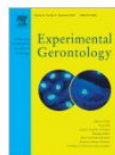
* проценты разнятся по различным оценкам

«Голубые зоны»





Experimental Gerontology

Volume 39, Issue 9, September 2004, Pages 1423-1429



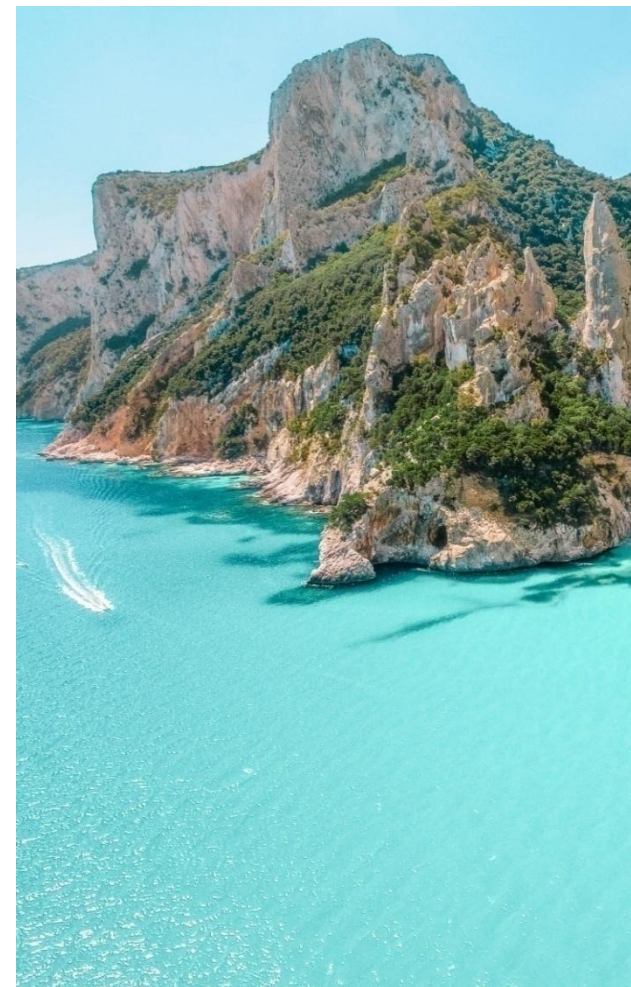
Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study

[Michel Poulain](#)^a  , [Giovanni Mario Pes](#)^b, [Claude Grasland](#)^c, [Ciriaco Carru](#)^b,
[Luigi Ferrucci](#)^{d e}, [Giovannella Baggia](#)^f, [Claudio Franceschi](#)^g, [Luca Deiana](#)^b

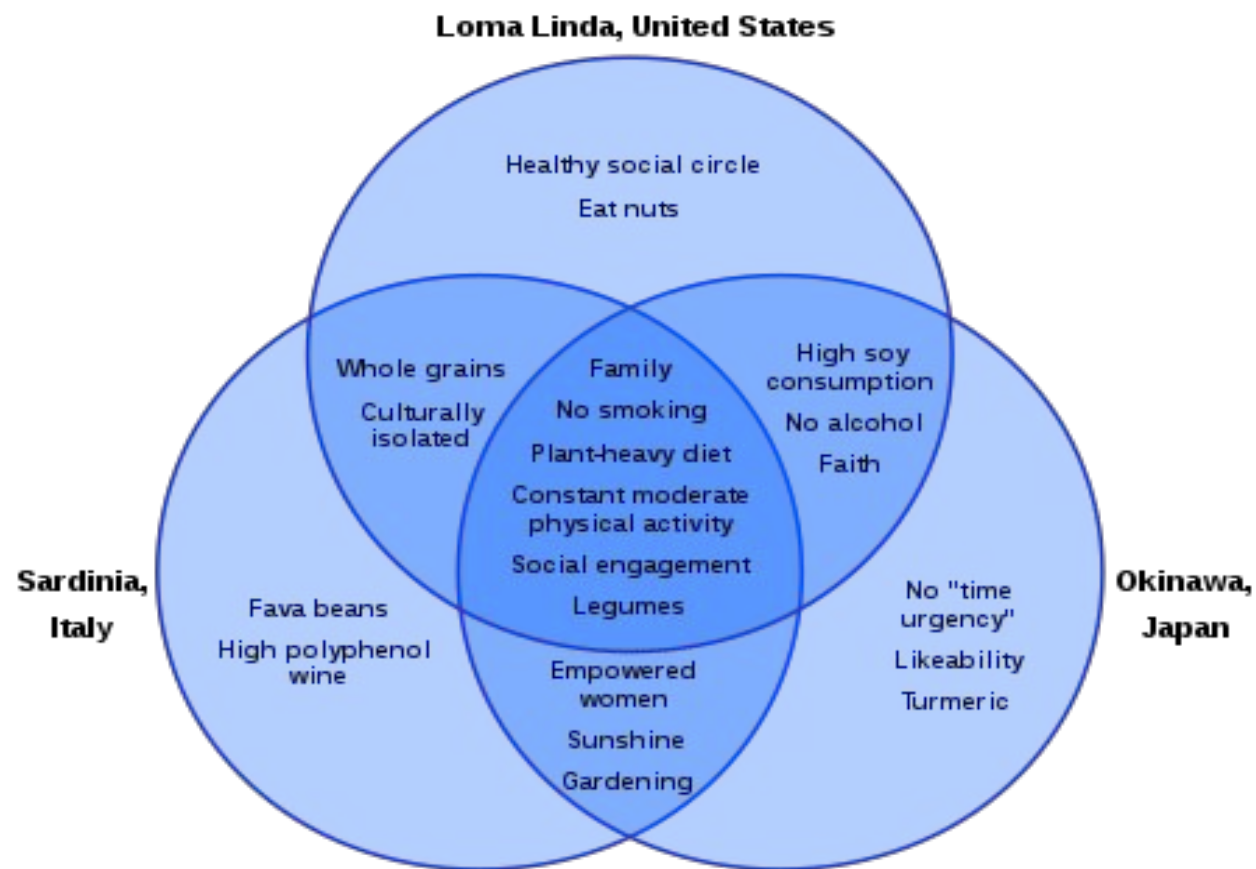


«Голубые зоны»

- Большой процент долгожителей (90-100 лет)
- На 20% меньше случаев рака, на 50% меньше сердечно-сосудистых заболеваний, практически отсутствует деменция
- Здоровое и активное долголетие
- Проф. Франчески отдыхает каждый год на Сардинии 2-3 недели



«Голубые зоны»



В погоне за молодостью



?



Кто изучает

В мире

- Более 180 мировых государственных и частных институтов и центров исследования старения
- Calico Google (2013)
- Altos Labs (2021) Дж. Безос и Ю. Мильнер
- Hevolution Foundation (2022) Hevolution Foundation, Mehmood Khan

В Российской Федерации

Геронтологическое общество при РАН (председатель В.Х. Хавинсон, д.м.н., акад. РАН)

Российский геронтологический научно-клинического центр РНИМУ имени Н. И. Пирогова (директор О.Н. Ткачева, чл.-корр. РАН)

Научный центр генетики и наук о жизни, Университет Сириус (рук. Е.Н. Рогаев, ак. РАН)



Biotechnology

Meet Altos Labs, Silicon Valley's latest wild bet on living forever

Funders of a deep-pocketed new "rejuvenation" startup are said to include Jeff Bezos and Yuri Milner.

<https://www.technologyreview.com/2021/09/04/1034364/altos-labs-silicon-valleys-jeff-bezos-milner-bet-living-forever/>

Амбиции

Calico

2013 Google Inc. и Артур Д.
Левинсон

«Our mission is said simply, yet it is quite ambitious. We want to better understand the biology that controls aging and lifespan...and we want to use the knowledge we gain to discover and develop interventions that enable people to live longer and healthier lives.»



Biotechnology

Meet Altos Labs, Silicon Valley's latest wild bet on living forever

Funders of a deep-pocketed new "rejuvenation" startup are said to include Jeff Bezos and Yuri Milner.

<https://www.technologyreview.com/2021/09/04/1034364/altos-labs-silicon-valleys-jeff-bezos-milner-bet-living-forever/>

«Команда мечты»

Хуан Карлос Изписуа Бельмонте, испанский биолог, который хотел выращивать человеческие органы в обезьянках для последующей трансплантации человеку и предсказывал, что продолжительность жизни у людей так можно увеличить на 50 лет.

Дженифер Дудна, которая в 2020 получила Нобелевскую за открытие технологии редактирования генов CRISPR. Эта технология уже была успешно использована для создания, скажем, свиней с мясом пониженной жирности и бананов, способных бороться с грибком, вырезающим плантации по всему миру.

Питер Уолтер. Лаборатория Уолтера в Калифорнийском университете в 2016 году создала молекулярный когнитивный усилитель, который смог обратить вспять возрастное снижение памяти у мышей. За это он уже получал Breakthrough Prize Мильнера.

Стив Хорват, профессор Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе и создатель метода «биологических часов», которые могут точно измерять старение человека.

Шинья Яманака (лауреат Нобелевской премии 2012 года), который с помощью четырех генов (MYC, OCT4, SOX2 и KLF4) приучил клетки «обновляться» и «перезапускаться», возвращаясь к примитивному состоянию со свойствами эмбрионных стволовых клеток. Впоследствии эти четыре гена назвали «факторами Яманакки».

<https://habr.com/ru/company/itsoft/blog/576928/>



Biotechnology

Meet Altos Labs, Silicon Valley's latest wild bet on living forever

Funders of a deep-pocketed new "rejuvenation" startup are said to include Jeff Bezos and Yuri Milner.

<https://www.technologyreview.com/2021/09/04/1034364/altos-labs-silicon-valleys-jeff-bezos-milner-bet-living-forever/>



Человек: персональное здоровье и качество жизни



Здравоохранение: возраст-ассоциированные заболевания и гериатрические синдромы



Экономика: продление срока активной трудовой деятельности, работа в неблагоприятных климатических условиях



IBG

Институт
биологии старения

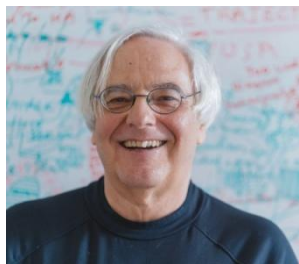


Институт биологии старения ННГУ

<https://ibg.unn.ru/>

Лаборатория системной медицины здорового старения (2018)

Руководители



Клаудио Франчески



Михаил Иванченко

Научные проекты

Построение биологических часов:

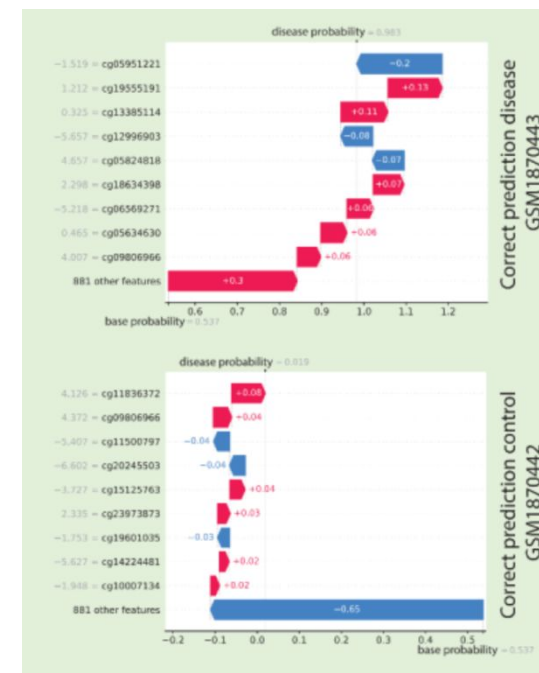
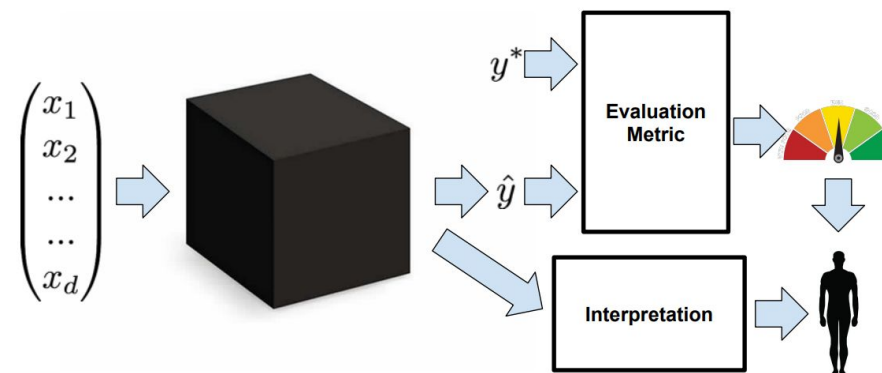
- эпигенетических
- иммунологических
- КОГНИТИВНЫХ

Развитие методов логически объяснимого и надежного искусственного интеллекта для разработки

- интерпретируемых моделей биологического возраста
- интерпретируемых биомаркеров и предикторов возраст-ассоциированных заболеваний

Научные направления:

- Эпигенетика, физиология, биохимия и иммунология старения и возраст-зависимых заболеваний
- Биоинформатика
- Анализ многомерных данных и методы ИИ



Институт биологии старения (2023)



ДИРЕКТОР

Москалев Алексей Александрович (род. 5 ноября 1976 года, Сыктывкар) — российский ученый-биолог, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН (2016).

- Более 180 научных публикаций
- Индекс Хирша 35 (Scopus)
- Заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии Коми НЦ УрО РАН,
- главный научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта.
- Член редколлегии международных журналов: Aging research reviews, Aging and disease, Gerontology, Biogerontology, Aging, Frontiers in aging, Frontiers in genetics, Stem Cell Reviews and Reports



IBG

Институт
биологии старения



**Исследования и
разработки**

Научная экспертиза

Публикации >30

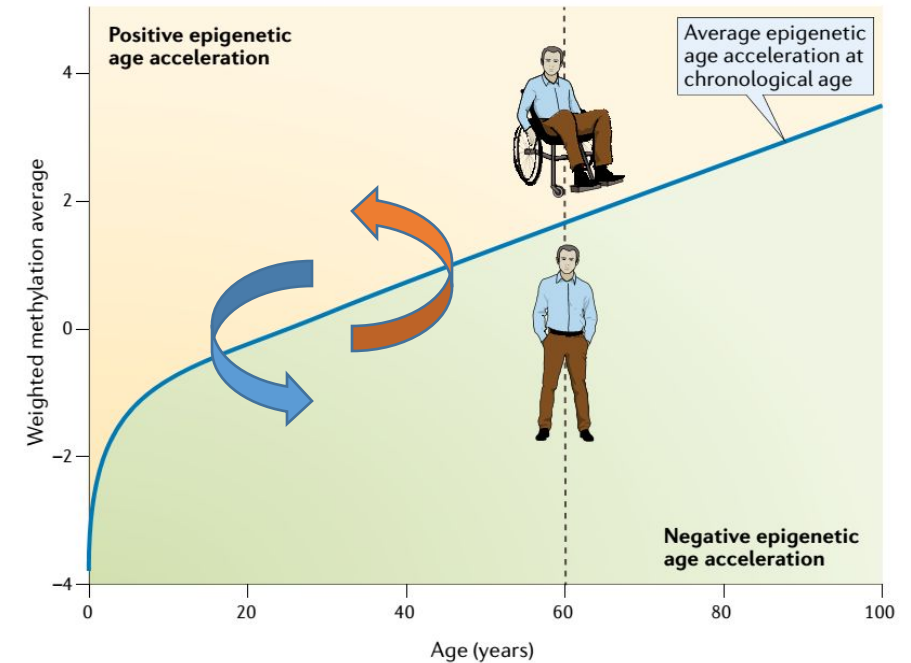
- [1] Moqri M, Biomarkers of Aging Consortium; Moskalev A.,& Gladyshev VN. (2023) Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell*. 31;186(18):3758-3775.
- [2] Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K., ... Franceschi, C., ... & Furman, D. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging* **1**, 598–615 (2021)
- [3] Yusipov, I., Kondakova, E., Kalyakulina, A., ... & Ivanchenko, M. (2022). Accelerated epigenetic aging and inflammatory/immunological profile (ipAGE) in patients with chronic kidney disease. *GeroScience*, 44(2), 817-834.
- [4] Kalyakulina, A., Yusipov, I., Kondakova, E., Bacalini, M.G., Franceschi, C., Vedunova, M. and Ivanchenko, M. (2023). Small immunological clocks identified by deep learning and gradient boosting. *Front. Immunol.* 14:1177611.
- [5] Kalyakulina, A., Yusipov, I., Bacalini, M. G., Franceschi, C., Vedunova, M., Ivanchenko, M. (2022). Disease classification for whole-blood DNA methylation: Meta-analysis, missing values imputation, and XAI. *GigaScience*, 11, giac097.

.....

Биомаркеры возраста и биологические часы

- **Хронологический (календарный) возраст** предполагает соответствие «часов времени» и «часов человека»
- **«Биологический возраст»** - интегративный эффект наследственных (генетических) факторов, влияния окружающей среды, образа жизни, здоровья и возраста на процессы старения

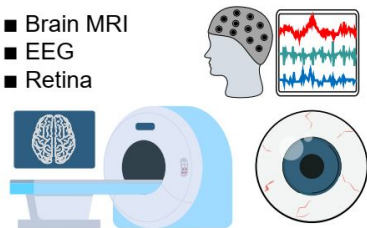
Индивидуальная траектория старения, результаты интервенции/коррекции биологического возраста **должны быть измеримы**



Биомаркеры возраста

Nervous and Visual systems

- Brain MRI
- EEG
- Retina



XAI: Saliency Maps, Attention Maps, LIME, SmoothGrad, CAM, SHAP, Grad-CAM, PFI, G-Back

Respiratory system

- Chest X-ray



XAI: Saliency Maps, Grad-CAM

Skeletal and muscular systems

- Bone X-ray
- Orthopantomograms
- Skeletal muscles' gene expression



XAI: Attention Maps, DeepLIFT, Grad-CAM, CAM, SHAP

Endocrine and digestive systems

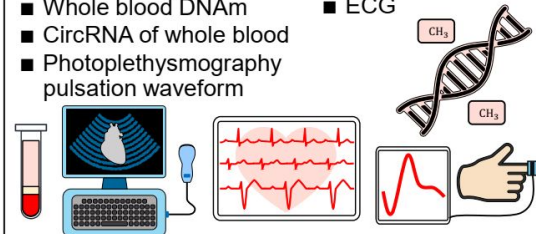
- Liver and pancreas MRI
- Gut microbiome



XAI: Attention Maps, ALE, PFI

Circulatory and Cardiovascular systems

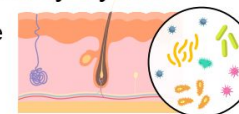
- Biochemistry
- Immunology profile
- Whole blood DNAm
- CircRNA of whole blood
- Photoplethysmography pulsation waveform
- Heart MRI
- Carotid ultrasound
- ECG



XAI: PFI, SHAP, DeepPINK, Saliency Maps, Attention Maps, VIM, CAM, Grad-CAM

Integumentary System

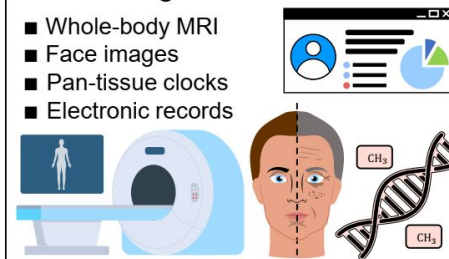
- Skin microbiome
- Epidermal transcriptome



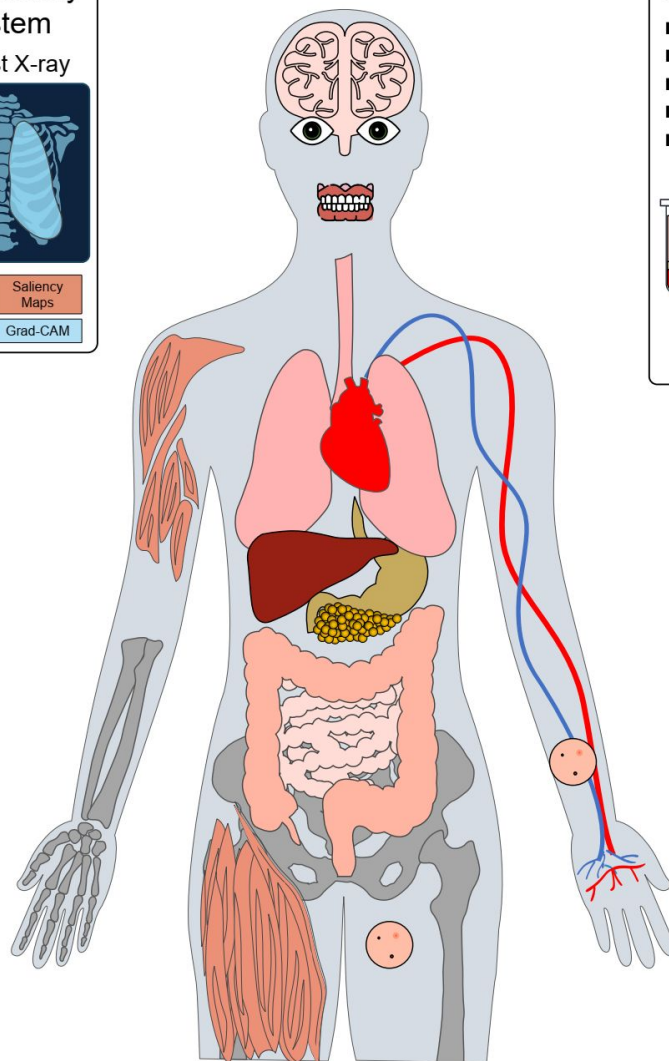
XAI: SHAP

Integral Biomarkers

- Whole-body MRI
- Face images
- Pan-tissue clocks
- Electronic records



XAI: DeepPINK, Grad-CAM, Saliency Maps, Attention Maps, PFI, PDP, SHAP



Биологические часы – чем занимаемся мы

PhenoAge

← Биологический возраст ⓘ

Пол
 Мужской Женский

Дата анализа
 2023-10-26

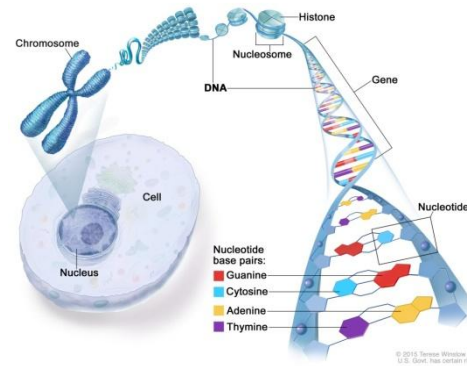
Дата рождения
 1999-07-27

Альбумин 35,0 – 50,0 г/л
 44.4

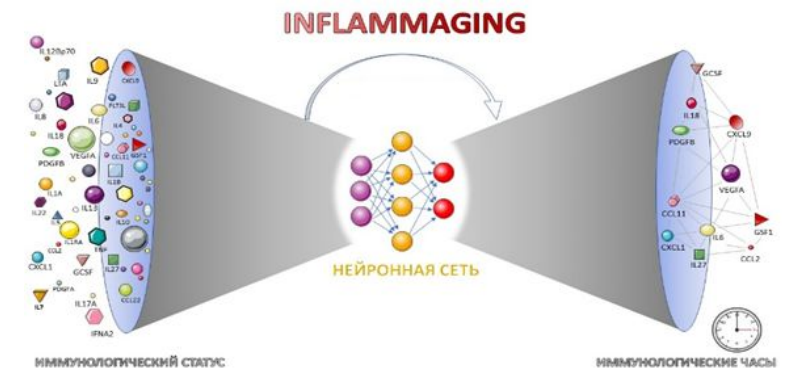
Креатинин 53,0 – 115,0 мкмоль/л
 55.9

Глюкоза 3,1 – 6,7 ммоль/л

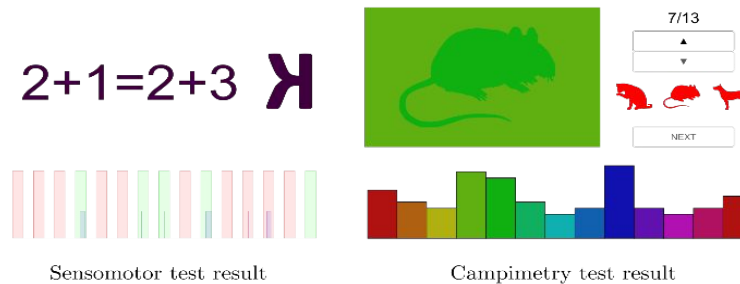
Эпигенетические часы



Иммуновоспалительные часы



Когнитивные часы



Пример: биологические часы PhenoAge (9 биомаркеров крови)

Пол
 Мужской Женский

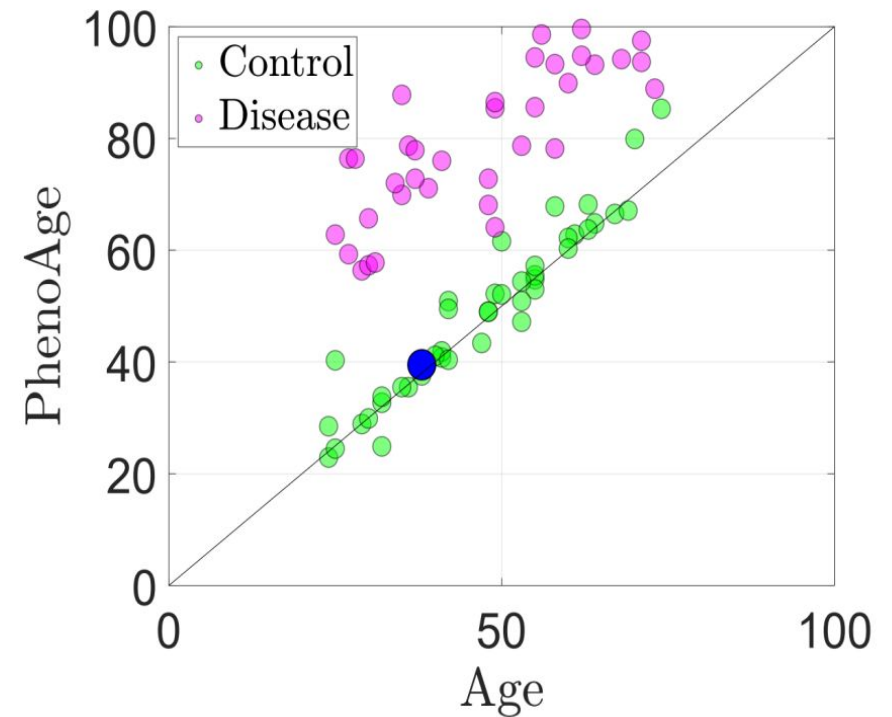
Дата анализа крови
10.03.2021

Дата рождения
01.07.1995

| | | |
|---|----------------------------|-------|
| Альбумин | 35 — 50 г/л | 44.4 |
| Креатинин | 53 — 115 мкмоль/л | 55.9 |
| Глюкоза | 3.1 — 6.7 ммоль/л | 5.26 |
| С-реактивный белок (СРБ) | 3 — 10 мг/л | 2.62 |
| Лимфоциты | 19 — 37 % | 36 |
| Средний объем эритроцита (MCV) | 80 — 104 фл | 91 |
| Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV) | 11.5 — 14.5 % | 13 |
| Щелочная фосфатаза (ЩФ) | 0 — 270 Е/л | 164.9 |
| Количество лейкоцитов (WBC) | 4 — 9 x 10 ⁹ /л | 3.47 |

* Levine et al., An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. Aging. 2018 Apr 18; 10 (4): 573-591.

валидация для РФ (ННГУ)



Пример: биологические часы PhenoAge (9 биомаркеров крови)

MTS RUS
MegaFon 4G+ 100% 00:29

Биологический возраст i

Пол
 Мужской Женский

Дата анализа
2021-03-31

Дата рождения
1999-07-27

Альбумин 35 – 50 г/л
44.4

Креатинин 53 – 115 мкмоль/л
55.9

Глюкоза 3,1 – 6,7 ммоль/л
5.26

С-реактивный белок (СРБ) 3 – 10 мг/л
2.62

Лимфоциты 19 – 37 %
36

Средний объём эритроцита (MCV) 80 – 104 фл
91

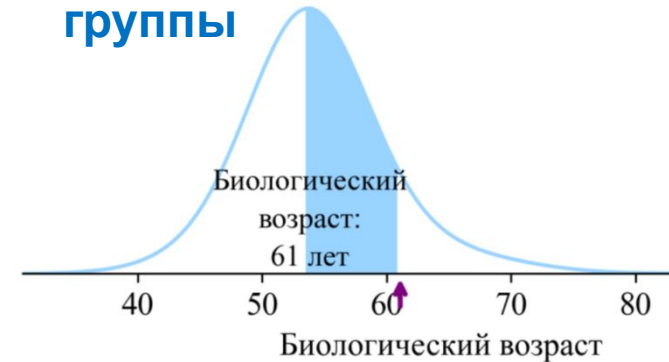


Пример: Биологические часы PhenoAge

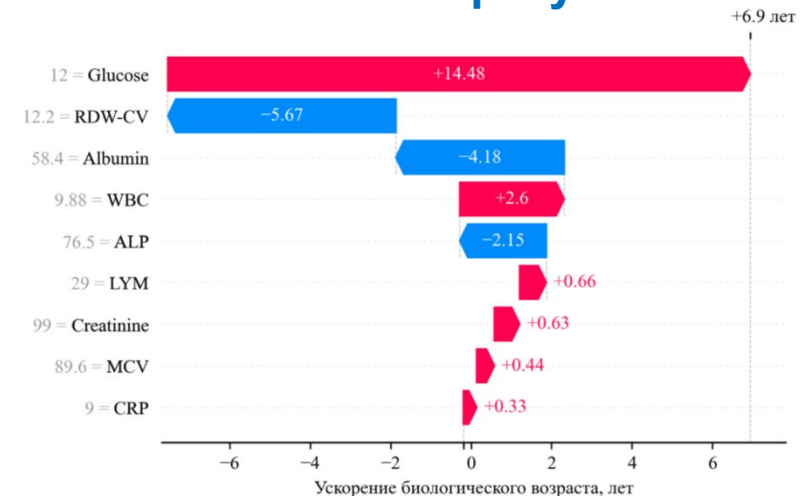
Увеличение биологического возраста (рассчитанного по модели PhenoAge) на один год

- 9 %-ное увеличение риска смертности от всех причин, в том числе от возраст-зависимых заболеваний,
- 10% увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
- 7% от рака
- 20% от диабета
- 9% от хронических заболеваний нижних дыхательных путей
- Связь с количеством сопутствующих заболеваний и показателями физического функционирования человека.

Оценка относительно референтной возрастной группы



Оценка вклада каждого показателя в результат





IBG

Институт
биологии старения



УНИВЕРСИТЕТ
ЛОБАЧЕВСКОГО

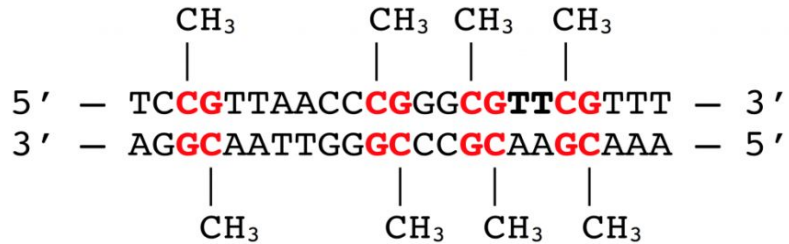


IBG

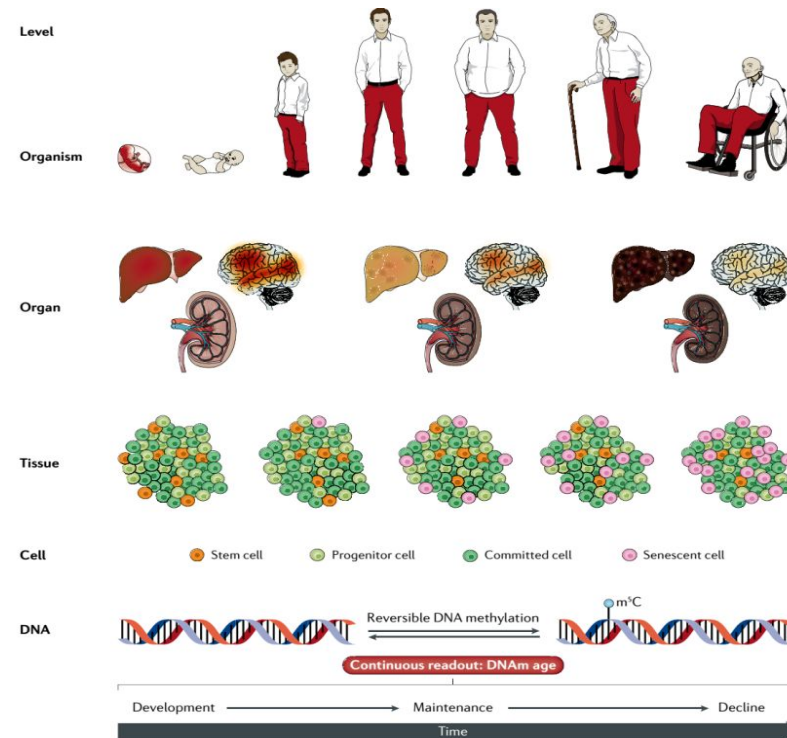
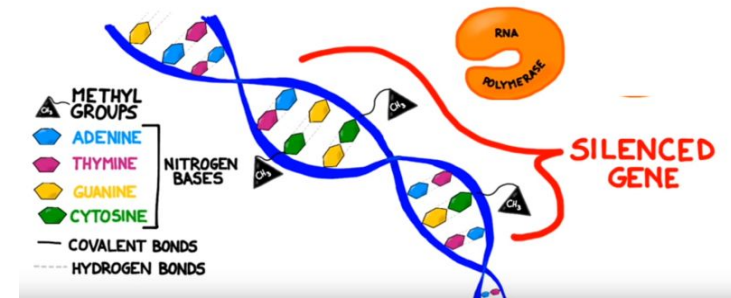
Институт
биологии старения

Высокотехнологичные биомаркеры

Метилирование ДНК

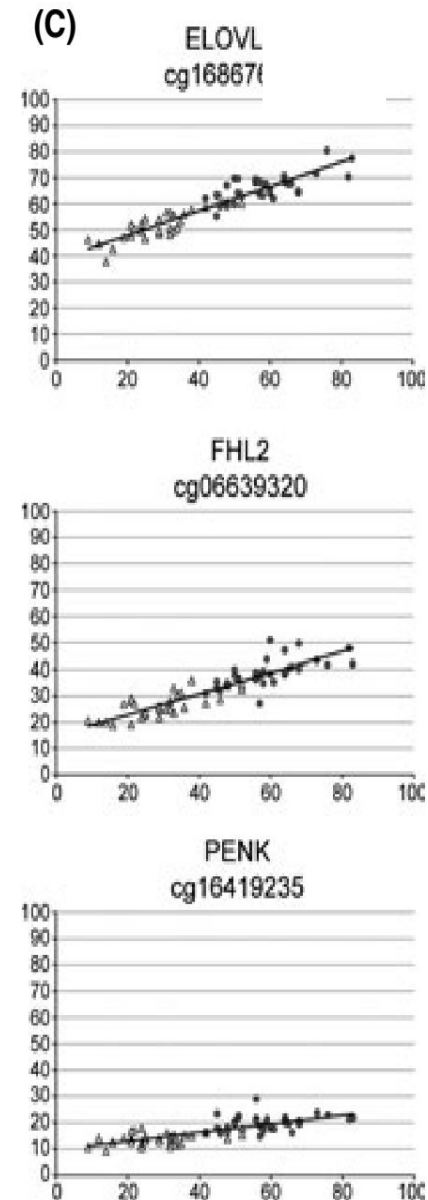


- Развитие
- Функционирование
- Износ и старение
- Патология



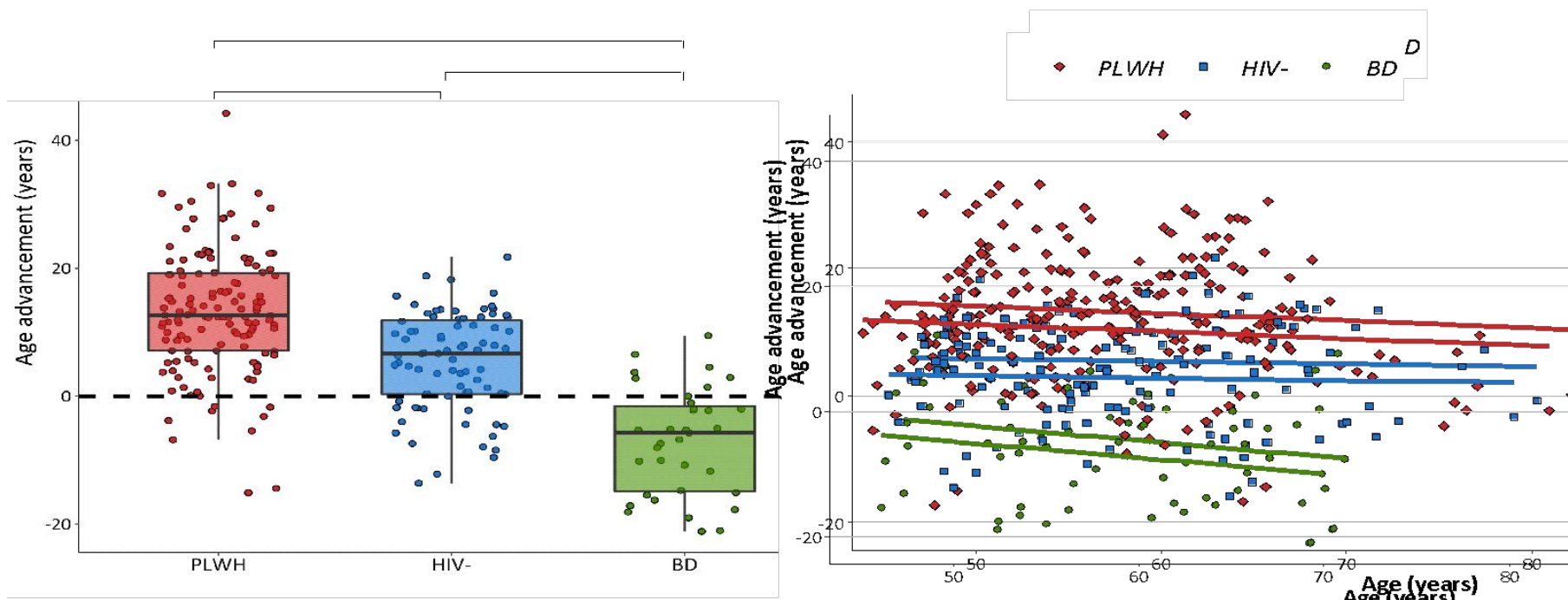
Эпигенетический возраст

- Garagnani et al. (2012) – метилирование одиночных CpG как линейный предиктор возраста (ELOVL2, FHL, PENK genes);
- Секвенирование 27К и 450К Illumina
- Эпигенетические часы, основанные на линейной регрессии (~300 CpG): Hannum (2013), Horvath (2013), Levine (2018)
- Точность +/- 4...5 лет



MarkAge-биовозраст в проекте COBRA

- А) Дифференциальный возраст (разность биологического и календарного);
В) Взаимосвязь между дифференциальным и календарным возрастом для групп **HIV-positive**, **HIV-negative** и **Blood Donors (BD)**



+ 13.2

+ 5.5

- 7.0

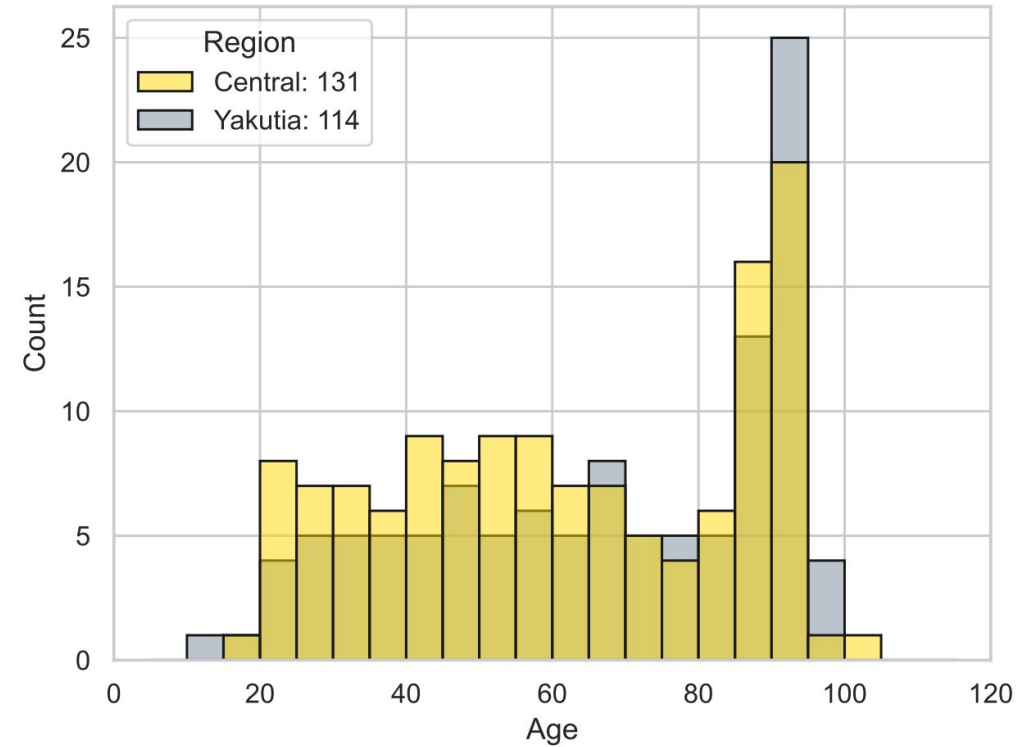
Якутия (Республика Саха)

- Якуты (Саха) - народ, проживающий на субарктических и арктических территориях Восточной Сибири.
- Современные люди заселили территорию, где сейчас находится Республика Саха, около 30,000 лет назад, переместившись из западных регионов
- Северо-восточная часть Якутии располагалась на одном из основных миграционных путей в Америку [1]. Якуты представляют интерес для изучения американской колонизации [2, 3]. Существуют сигналы, сближающие якутов с индейцами по генетической изменчивости [4].
- Восточная Сибирь является одним из регионов с чрезвычайно холодным климатом, в котором постоянно проживает население. Существует исследования, выявляющих генетические изменения, адаптирующие к холодному климату популяцию якутов [5-7].



1. Fedorova, S. A. et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. *BMC Evol Biol* 13, 127 (2013).
2. Dulik, M. C. et al. Mitochondrial DNA and Y chromosome variation provides evidence for a recent common ancestry between Native Americans and Indigenous Altaians. *Am J Hum Genet* 90, 229–246 (2012).
3. Malyarchuk, B. et al. Ancient links between Siberians and Native Americans revealed by subtyping the Y chromosome haplogroup Q1a. *J Hum Genet* 56, 583–588 (2011).
4. Li, J. Z. et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science* 319, 1100–1104 (2008).
5. Cardona, A. et al. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. *PLoS ONE* 9, e98076 (2014).
6. Leonard, W. R., Snodgrass, J. J. & Sorensen, M. V. Metabolic Adaptation in Indigenous Siberian Populations. *Annual Review of Anthropology* 34, 451–471 (2005).
7. Snodgrass, J. J., Leonard, W. R., Sorensen, M. V., Tarskaia, L. A. & Mosher, M. j. The influence of basal metabolic rate on blood pressure among indigenous Siberians. *American Journal of Physical Anthropology* 137, 145–155 (2008).

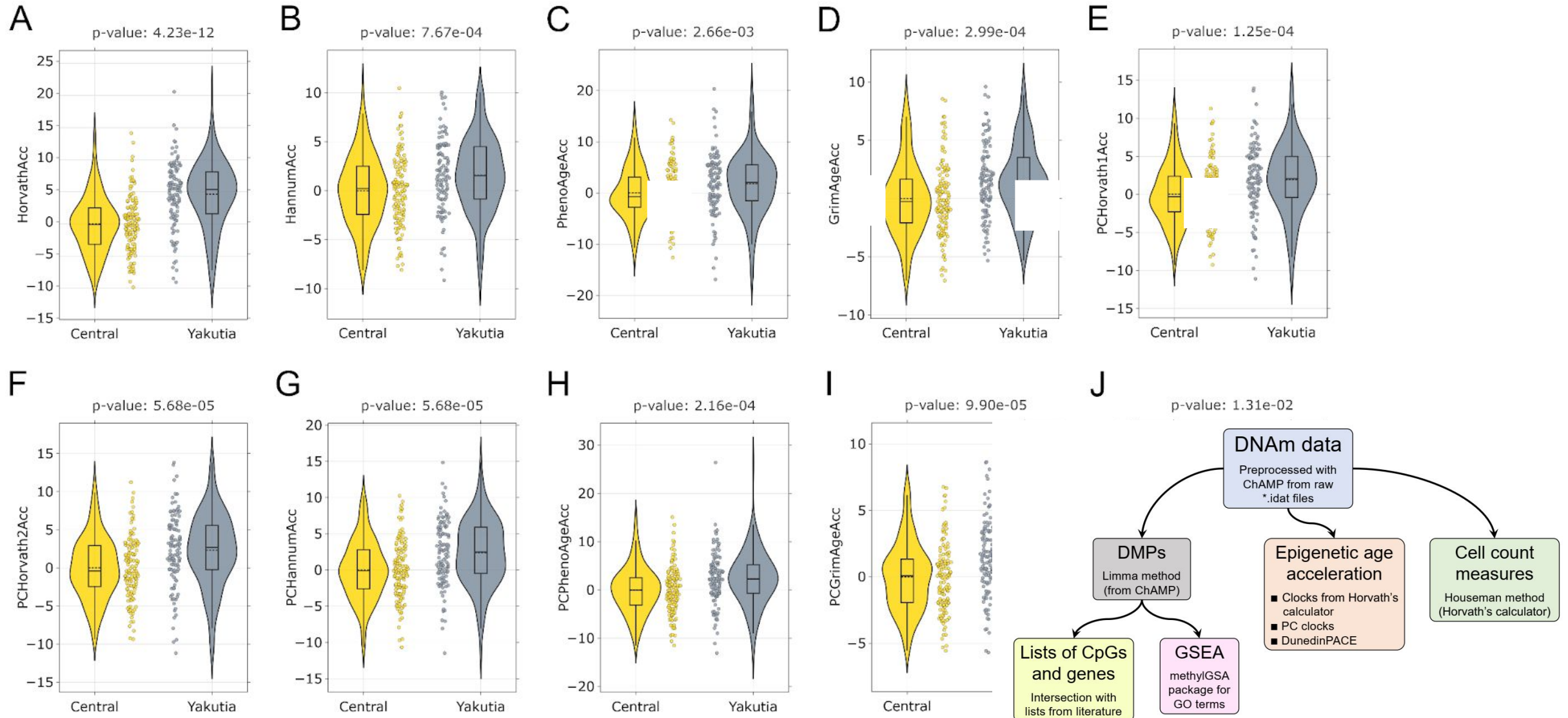
Сравнение Центрального региона и Якутии



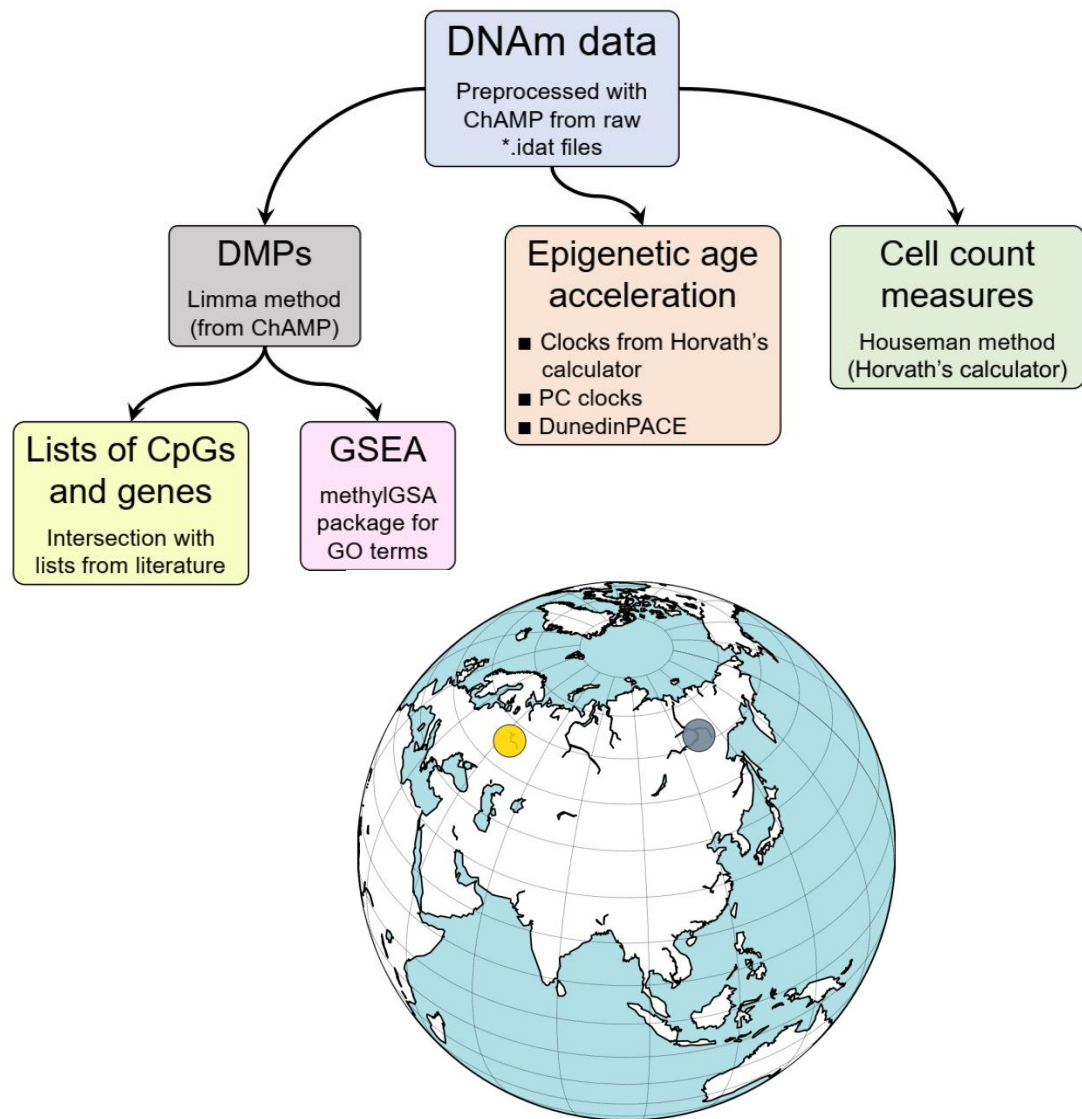
| Климатические особенности | Нижний Новгород | Якутск |
|--|------------------|---------------------|
| Средняя температура зимой | -13 °С | -42 °С |
| Продолжительность периода отрицательных температур | С ноября по март | С октября по апрель |
| Разница в средних температурах между самым теплым и самым холодным периодами | 40°С | 70 °С |

| Демографические особенности | Нижегородская область | Якутия |
|---|-----------------------|-----------|
| Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в 2021 | 68.93 лет | 69.98 лет |
| Средний возраст | 42.90 лет | 35.00 лет |

Ускорение эпигенетического возраста в группе Якутии



Эпигенетические особенности жителей Якутии



- Кровяное давление
- Недрожательный термогенез
- Сокращение гладкой мускулатуры
- Базальная скорость метаболизма
- Энергетический метаболизм
- Реакция на температуру

Старение:

- Активность актиновых филаментов
- Cell fate

Старение и регион:

- Активность каналов
- Секреция стероидных и кортикостероидных гормонов
- Катаболизм ДНК
- Гомеостаз

Регион:

- Режим потребления воды
- Регуляция пищеварительной системы

Все показатели возрастной акселерации DNAm значительно выше в группе Якутии

- Высокий уровень CD8T и NK (иммунный ответ)
- Низкий уровень CD4T и Mono (популяционные отличия)

Иммуновоспалительные часы (ipAGE)

Мультиплексный анализ цитокинов (технология xMAP)

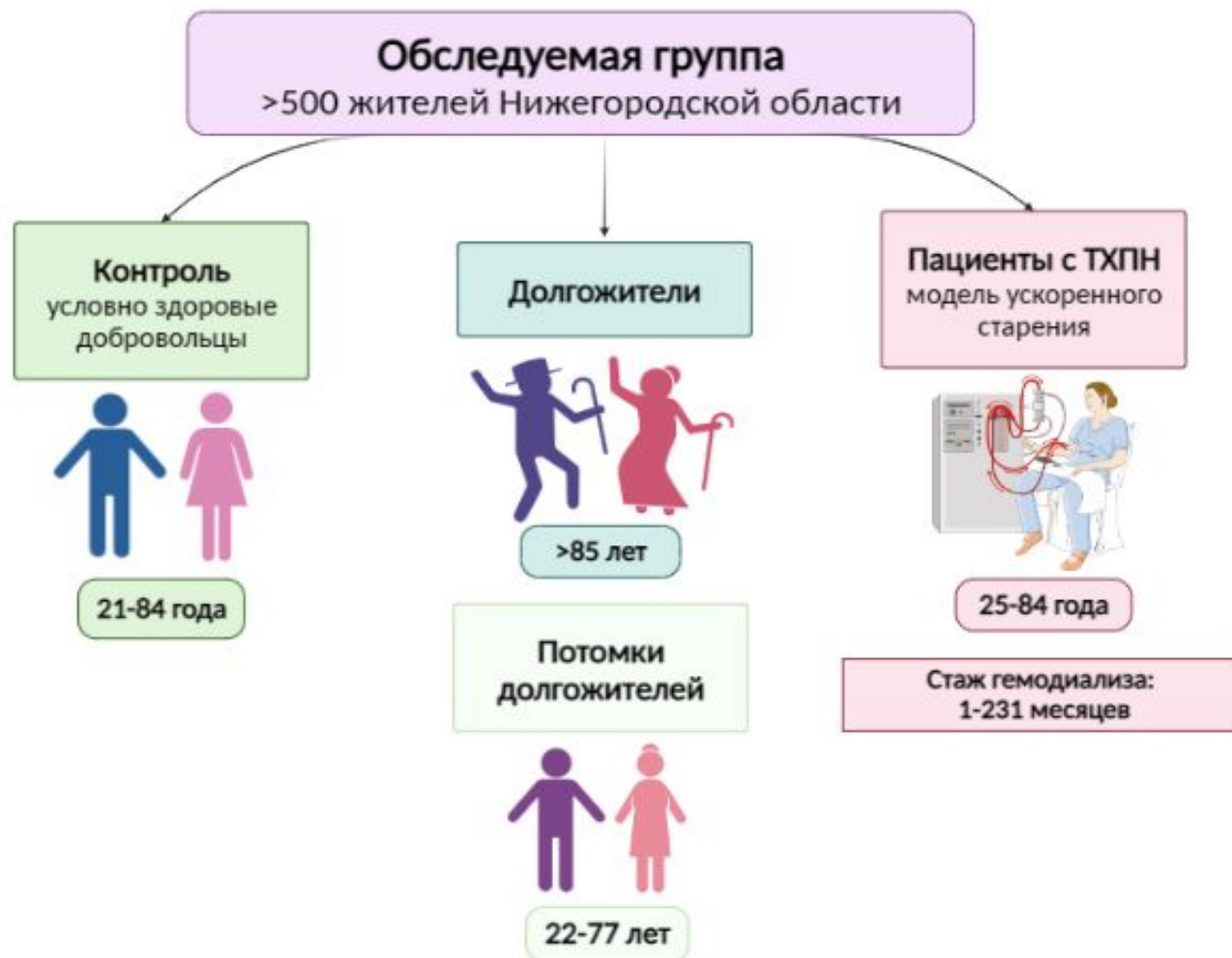


- Малый объем пробы (25 мкл плазмы крови);
- Широкие диапазоны определения (0,2-32000 пг/мл);
- Большой объем информации от 1 образца

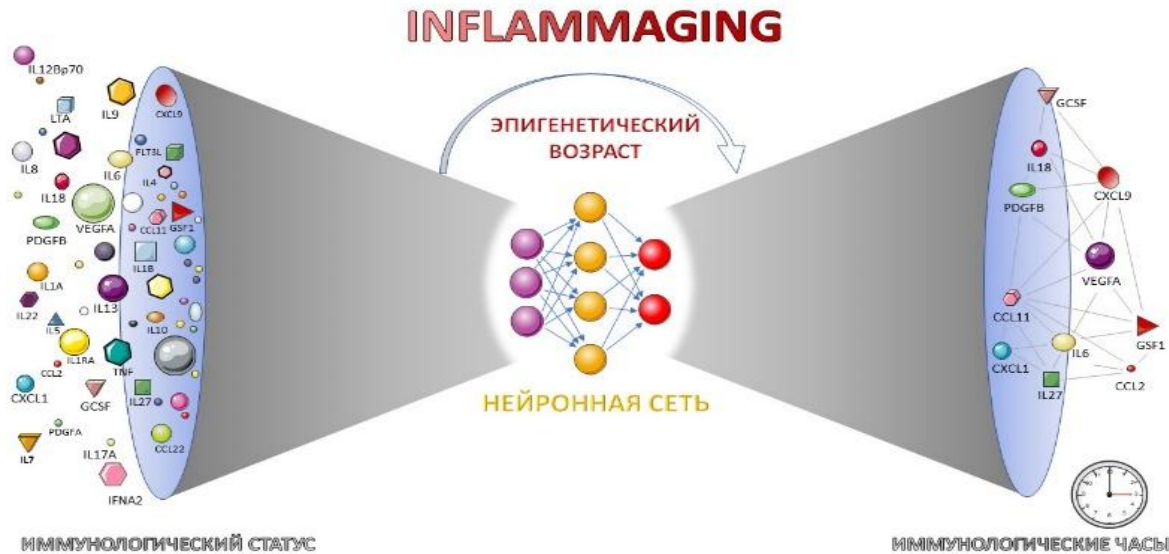


46 про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови

Иммунологические часы (ipAGE)

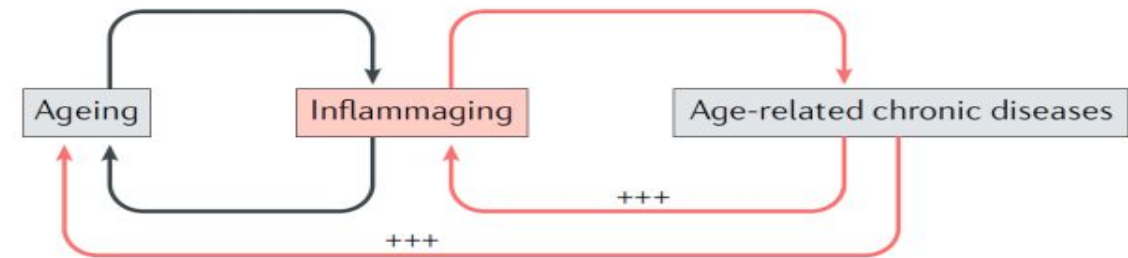


Иммунологические часы (ipAGE)



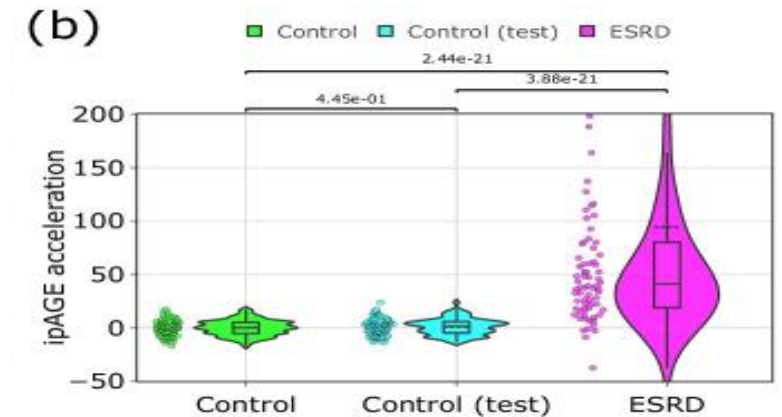
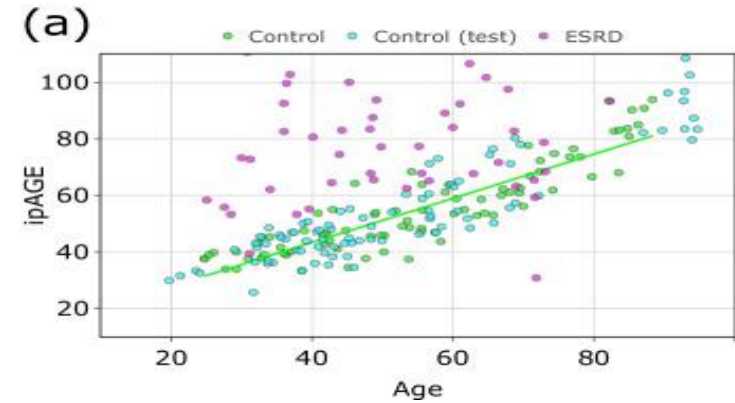
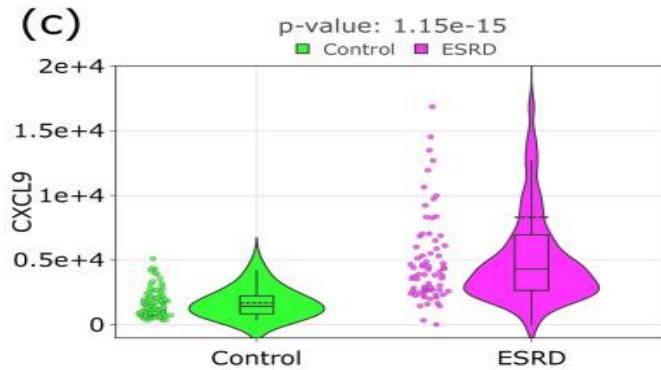
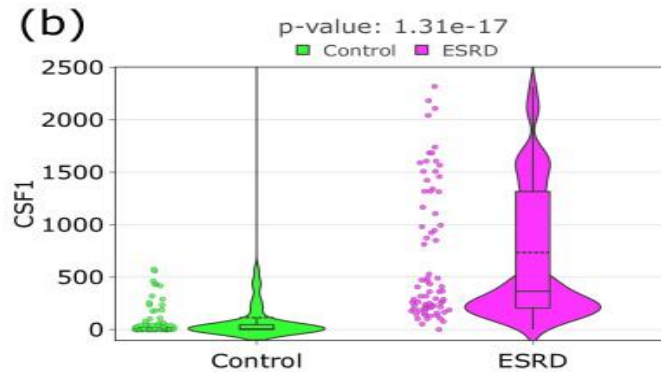
Часы ipAGE

- 38 биомаркеров
- Средняя ошибка (MAE) 6,8 лет
- Высокая чувствительность к возраст-зависимым заболеваниям



Иммунологические часы (ipAGE)

Выявление иммунологических маркеров ускоренного старения при тХПН





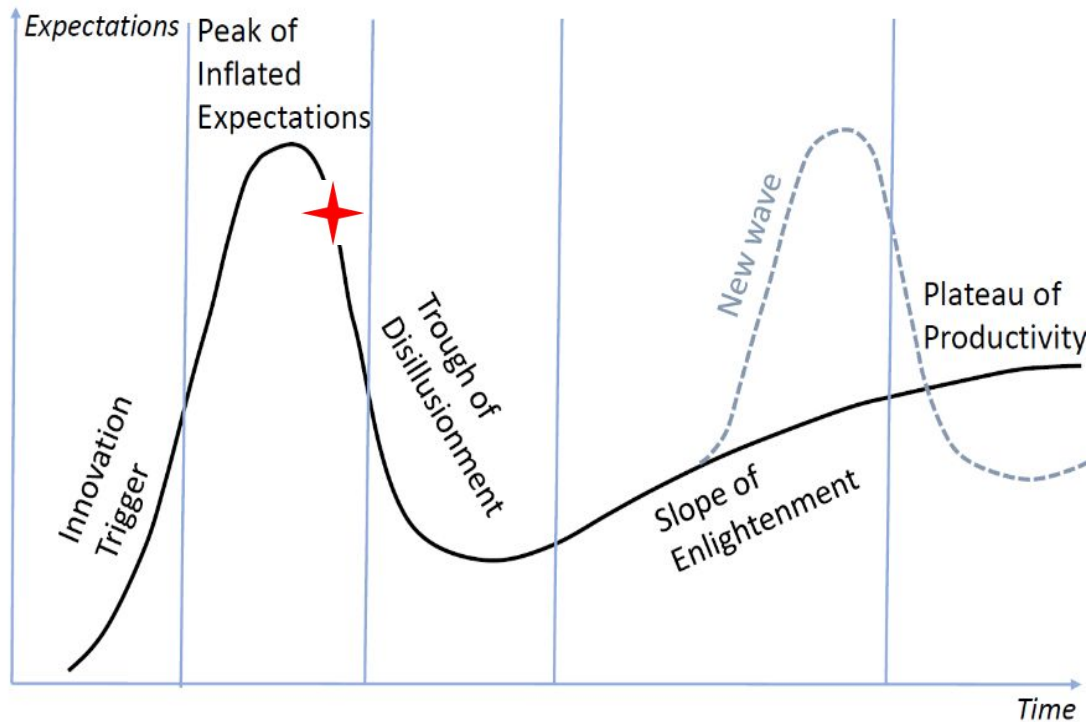
IBG

Институт
биологии старения



Искусственный интеллект

Проблемы ИИ, основанного на данных



- ИИ делает непредсказуемые и неожиданные ошибки и будет делать их всегда
- Решения ИИ непрозрачны и не имеют логического объяснения
- Широкую известность получили доклады экспертов Еврокомиссии и ООН об опасности использования таких систем в чувствительных областях, а также открытое письмо сотен ведущих экспертов в области ИИ, призывающее приостановить разработку таких систем (март 2023 г.).

Критические ошибки ИИ

The Washington Post
Democracy Dies in Darkness

Try four weeks free

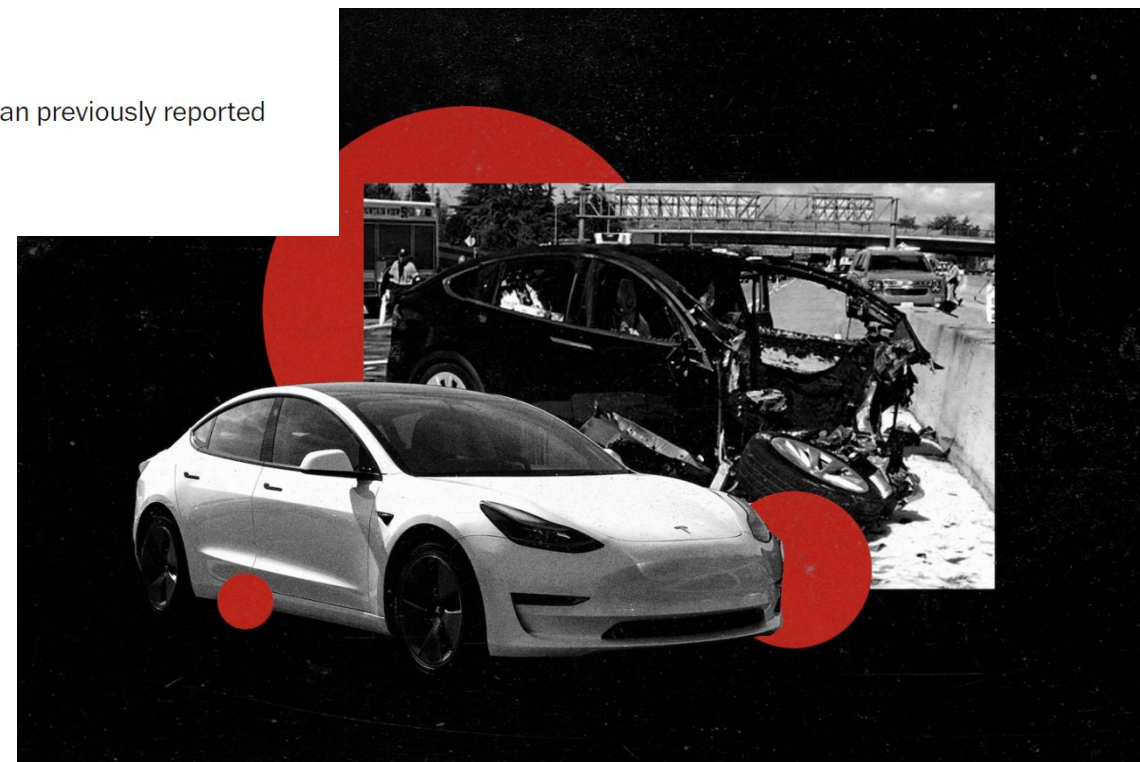
TECH Help Desk Artificial Intelligence Internet Culture Space Tech Policy

17 fatalities, 736 crashes: The shocking toll of Tesla's Autopilot

Tesla's driver-assistance system, known as Autopilot, has been involved in far more crashes than previously reported

By [Faiz Siddiqui](#) and [Jeremy B. Merrill](#)

June 10, 2023 at 7:00 a.m. EDT



Критические ошибки ИИ

The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying `siliconrepublic.com/machines/ibm-watson-cancer-treatment`. The page header includes the Silicon Republic logo and navigation links for BUSINESS, DISCOVERY, CAREERS, LIFE, VIDEO, and MORE. Social media icons for Twitter, LinkedIn, Facebook, and Email are also present. The main content area features the article title "IBM Watson gave 'unsafe and incorrect' cancer treatment options" by Colm Gorey, dated 27 JUL 2018, with 1.03K VIEWS. A blurred image of a stethoscope is visible below the article title. On the right side, there is a "LATEST NEWS" section with a circular profile picture and a snippet of text: "Irish-based researchers one step closer to solving great stellar mystery".

siliconrepublic BUSINESS DISCOVERY CAREERS LIFE VIDEO MORE

MACHINES

IBM Watson gave 'unsafe and incorrect' cancer treatment options

by Colm Gorey

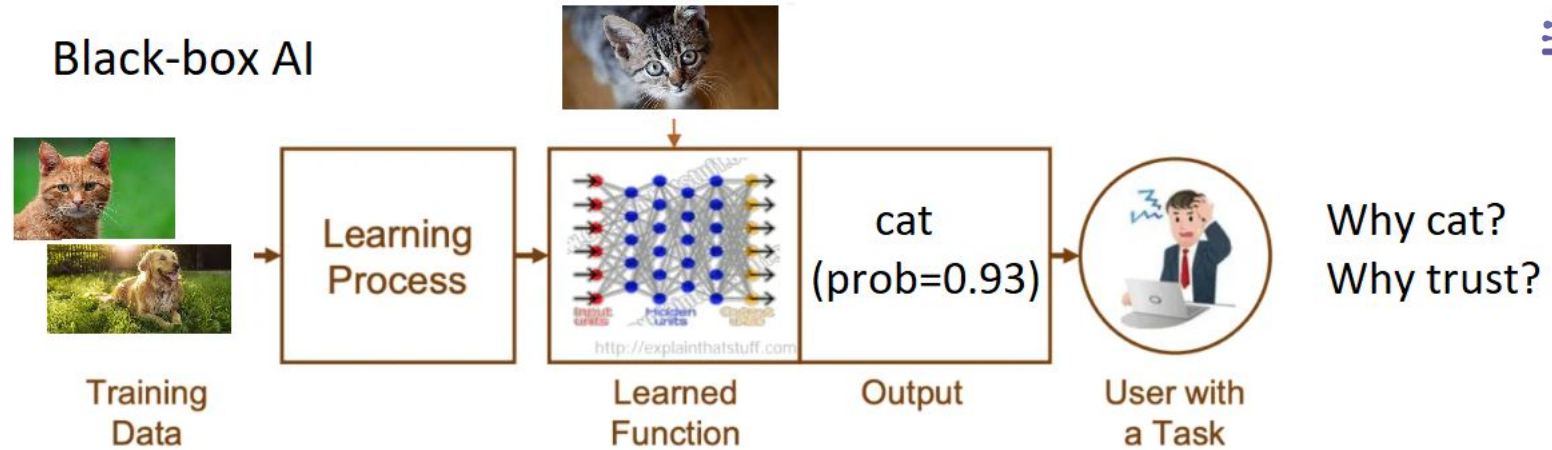
27 JUL 2018 1.03K VIEWS

LATEST NEWS

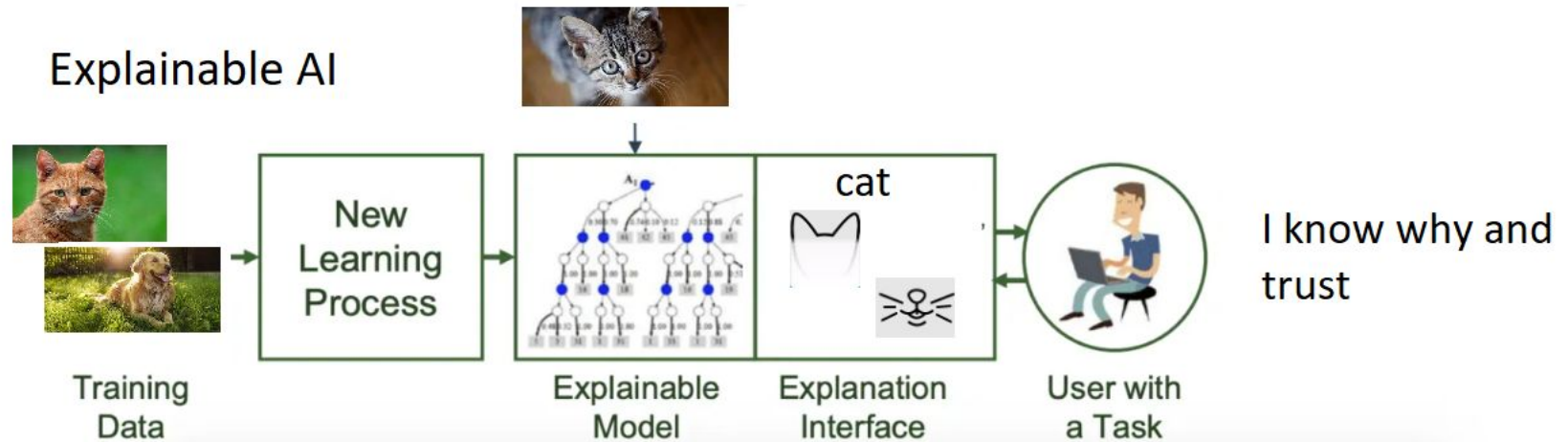
Irish-based researchers one step closer to solving great stellar mystery

Черный ящик ИИ и объяснимый ИИ: точность и доверие

Обычный ИИ:
результат без
объяснения



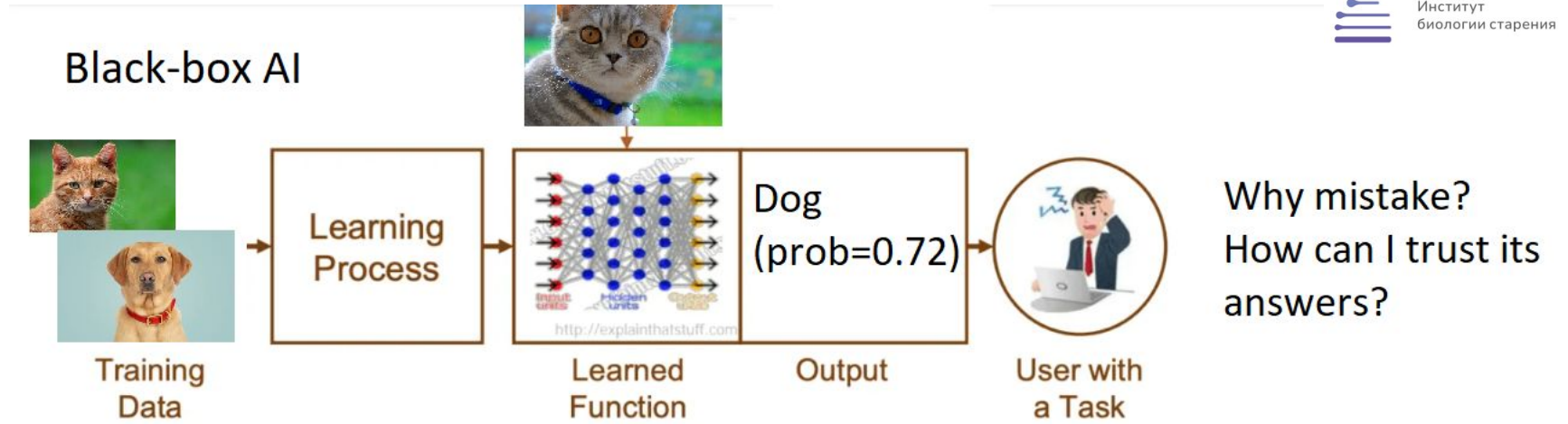
Объяснимый ИИ:
перечень
признаков,
на которых основан
ответ



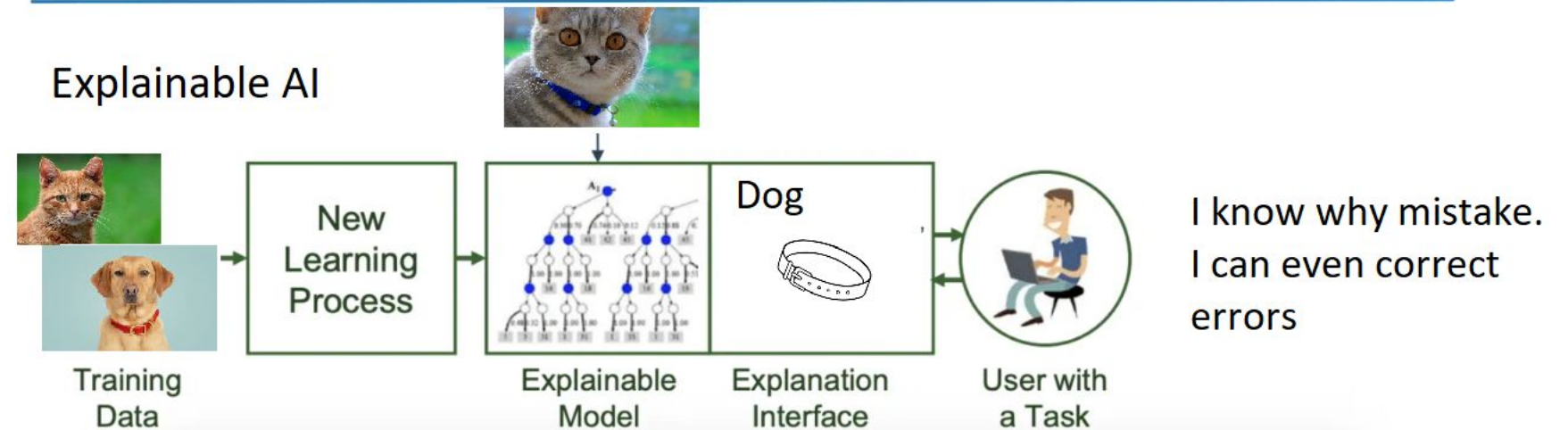
Черный ящик ИИ и объяснимый ИИ: объяснение и исправление ошибок

- Собаки в ошейнике в обучающей выборке
- Кошка в ошейнике определяется как собака

Обычный ИИ: ???

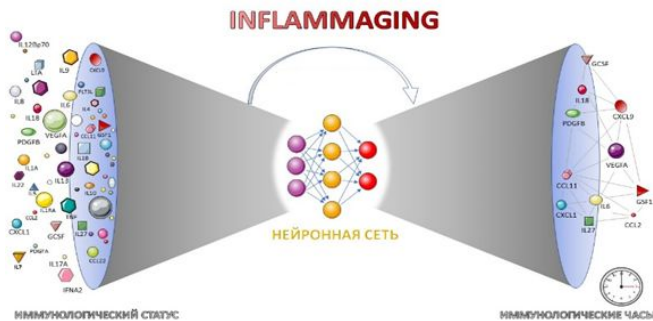


Объяснимый ИИ:
ошибка очевидна и может быть исправлена

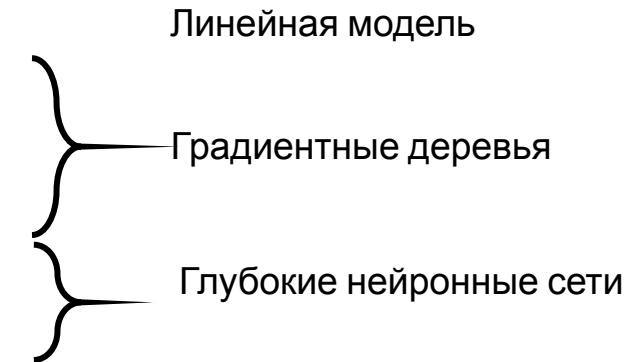


Объяснимость методов ИИ (ХАИ)

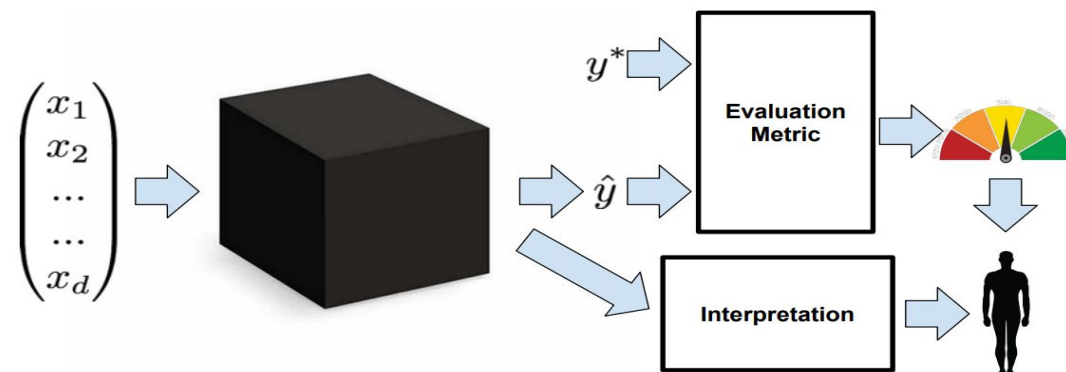
Иммуновоспалительные часы: искусственный интеллект, точность и непрозрачность



| Model | $\langle \text{MAE} \rangle (\pm \text{STD})$ | MAE (best) |
|-------------|---|------------|
| Elastic Net | 11.65 (± 0.85) | 9.81 |
| XGBoost | 9.30 (± 0.97) | 7.35 |
| CatBoost | 9.01 (± 0.94) | 7.56 |
| LightGBM | 8.91 (± 0.77) | 7.08 |
| TabNet | 9.39 (± 1.16) | 7.77 |
| NODE | 11.14 (± 1.14) | 9.15 |



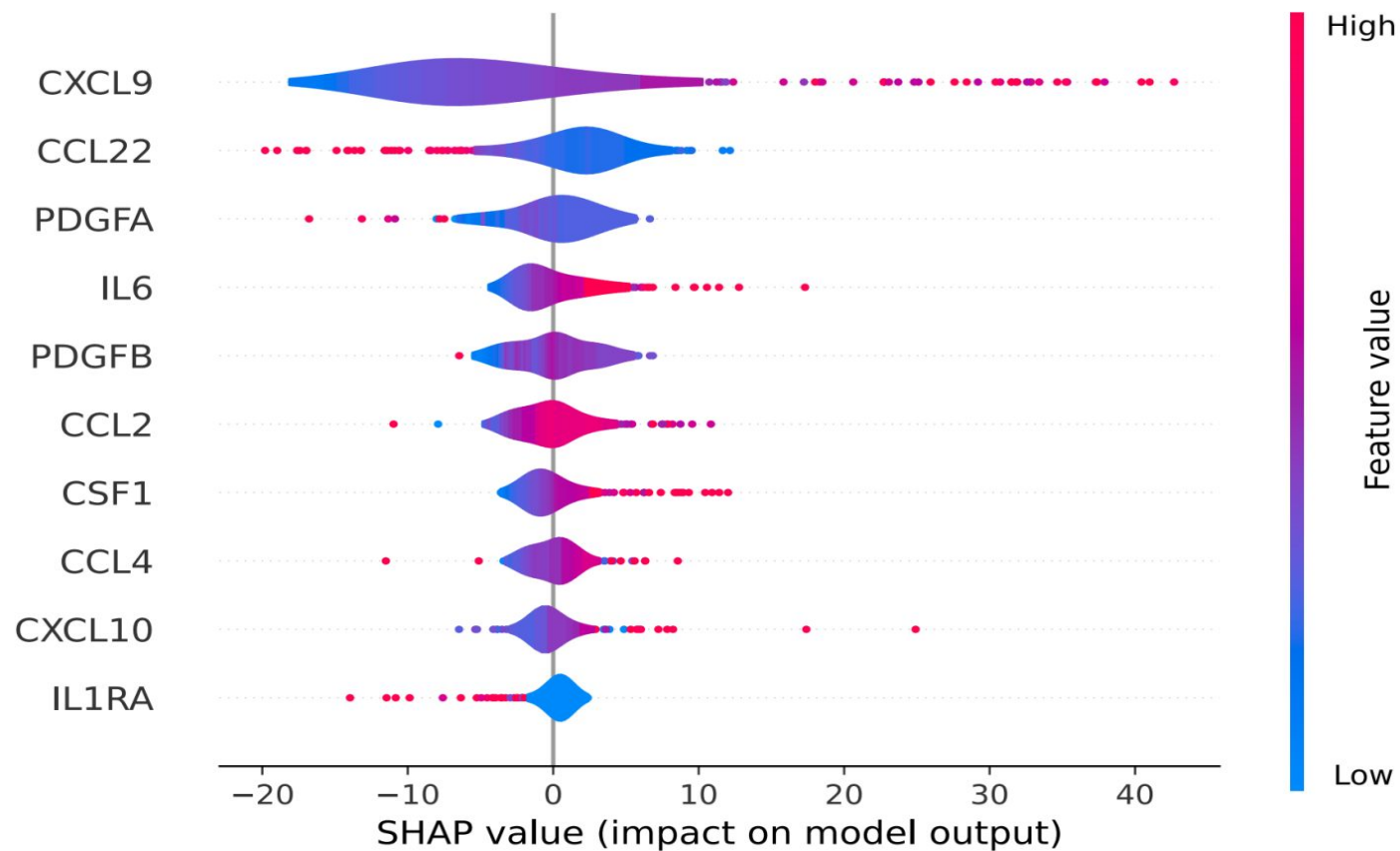
- Построенные модели являются **нелинейными**, их сложно интерпретировать
- Цель ХАИ - умение интерпретировать предсказания моделей.



Объяснимость методов ИИ (ХАИ)

Глобальная объяснимость:

SHAP-значения показывают суммарный вклад признаков в изменение возраста (относительно среднего предсказанного возраста)



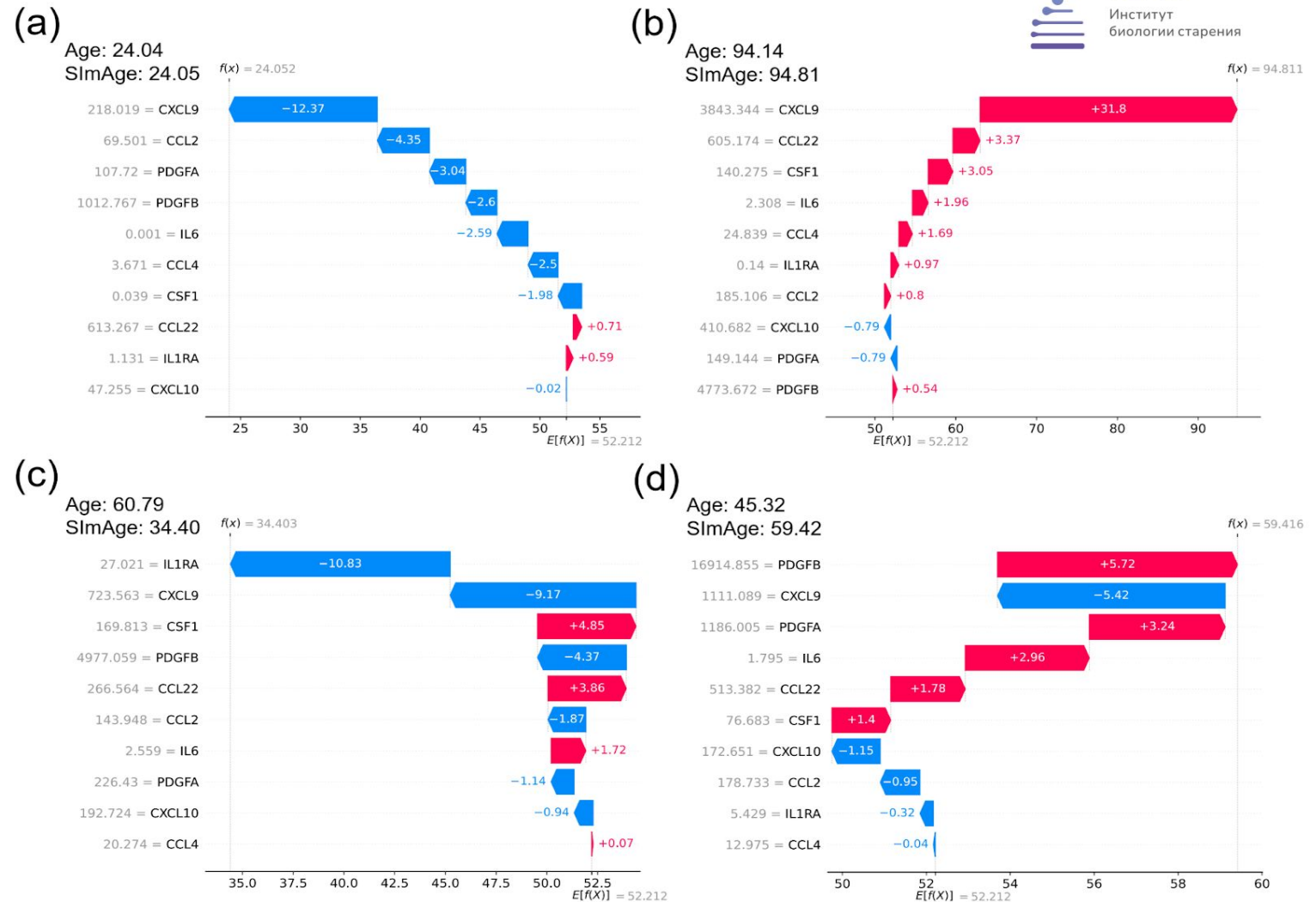
ХАІ в иммуновоспалительных часах

Модель малых иммунологических часов SIMAge представляет собой черный ящик.

Значения SHAP показывают, как конкретное значение каждого цитокина для определенного человека изменяет базовый прогноз модели.

Примеры локальной объяснимости:

- a) Малый хронологический возраст, малый биологический возраст
- b) Большой хронологический возраст, большой биологический возраст
- c) Большой хронологический возраст, малый биологический возраст
- d) Малый хронологический возраст, большой биологический возраст

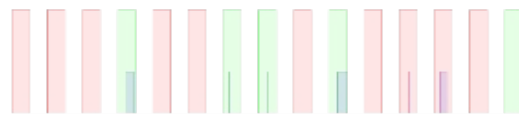


Когнитивные часы

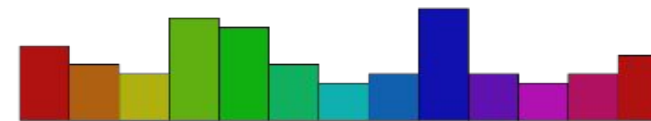
Линейный анализ

корреляций

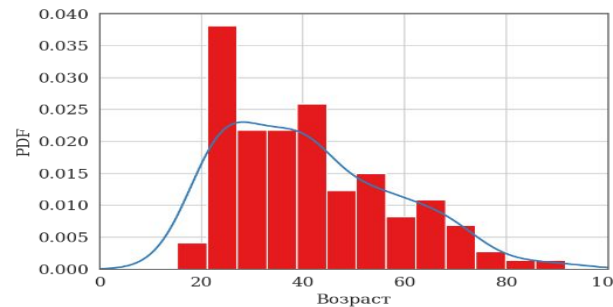
2+1=2+3 Ж



Sensomotor test result



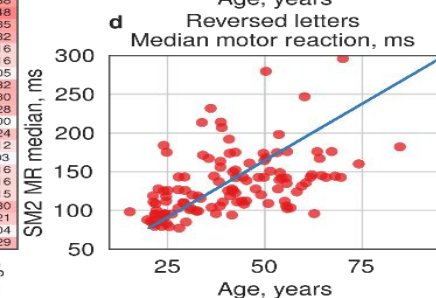
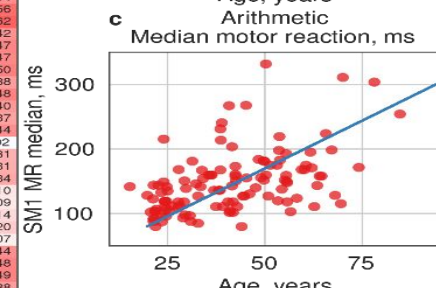
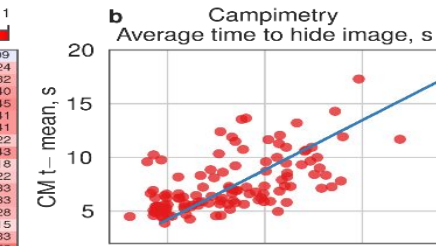
Campimetry test result



- Сенсомоторные тесты: арифметика, начертание букв
- Кампиметрия: различение оттенков цвета
- Биохимия крови и метилирование ДНК

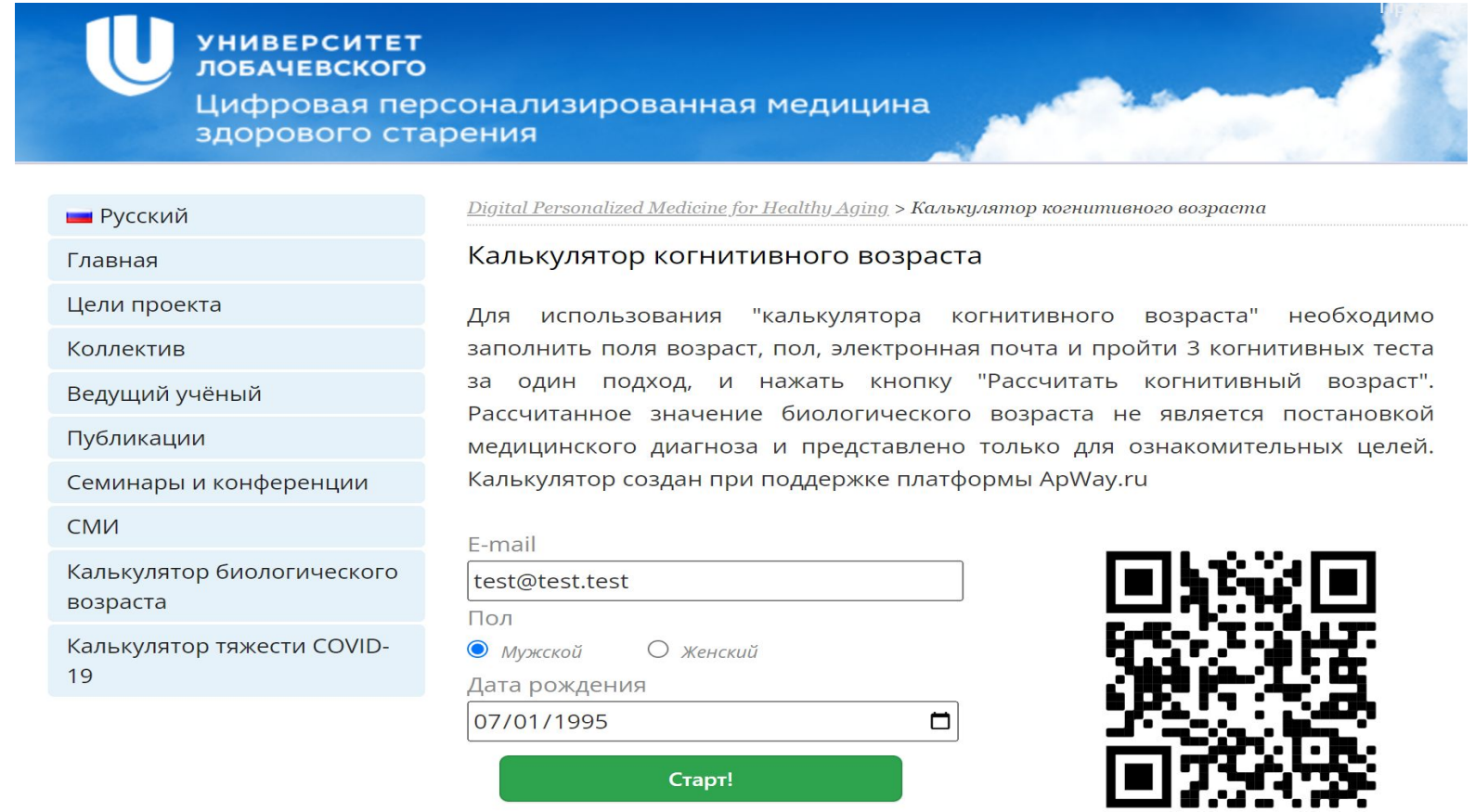
Correlation level

| Test | Cognitive index | Statistic | Age | Phenotypic Age | DNAmAge | DNAmAgeHannum | DNAmPhenoAge | DNAmGrimAge |
|------|-----------------|-----------|-------|----------------|---------|---------------|--------------|-------------|
| CM | ERR LIM | fraction | -0.06 | -0.05 | +0.05 | -0.12 | -0.13 | -0.09 |
| CM | ERR | fraction | +0.23 | +0.23 | +0.27 | +0.28 | +0.24 | +0.24 |
| CM | dH+ | Q1 | +0.30 | +0.34 | +0.38 | +0.29 | +0.22 | +0.32 |
| CM | dH+ | median | +0.35 | +0.38 | +0.45 | +0.36 | +0.28 | +0.40 |
| CM | dH+ | Q3 | +0.37 | +0.40 | +0.47 | +0.40 | +0.31 | +0.45 |
| CM | dH+ | max | +0.28 | +0.33 | +0.42 | +0.36 | +0.27 | +0.41 |
| CM | dH+ | mean | +0.34 | +0.38 | +0.45 | +0.37 | +0.28 | +0.41 |
| CM | dH+ | min | +0.23 | +0.28 | +0.27 | +0.17 | +0.12 | +0.22 |
| CM | dH+ | SD | +0.29 | +0.33 | +0.42 | +0.40 | +0.28 | +0.43 |
| CM | dH- | Q1 | -0.30 | +0.03 | +0.11 | +0.07 | +0.07 | +0.18 |
| CM | dH- | median | +0.02 | +0.05 | +0.13 | +0.10 | +0.11 | +0.22 |
| CM | dH- | Q3 | +0.07 | +0.11 | +0.23 | +0.19 | +0.16 | +0.33 |
| CM | dH- | max | +0.10 | +0.14 | +0.31 | +0.26 | +0.25 | +0.33 |
| CM | dH- | mean | +0.05 | +0.09 | +0.21 | +0.16 | +0.15 | +0.28 |
| CM | dH- | min | -0.03 | +0.01 | +0.09 | +0.03 | +0.05 | +0.15 |
| CM | dH- | SD | +0.14 | +0.16 | +0.32 | +0.28 | +0.25 | +0.33 |
| CM | t+ | Q1 | +0.59 | +0.80 | +0.64 | +0.60 | +0.52 | +0.56 |
| CM | t+ | median | +0.59 | +0.60 | +0.59 | +0.56 | +0.50 | +0.53 |
| CM | t+ | Q3 | +0.56 | +0.57 | +0.57 | +0.56 | +0.48 | +0.52 |
| CM | t+ | max | +0.50 | +0.49 | +0.51 | +0.47 | +0.47 | +0.44 |
| CM | t+ | mean | +0.62 | +0.62 | +0.64 | +0.61 | +0.55 | +0.56 |
| CM | t+ | SD | +0.59 | +0.59 | +0.59 | +0.56 | +0.58 | +0.62 |
| CM | t- | Q1 | +0.47 | +0.45 | +0.48 | +0.45 | +0.44 | +0.42 |
| CM | t- | median | +0.49 | +0.50 | +0.56 | +0.55 | +0.48 | +0.47 |
| CM | t- | Q3 | +0.50 | +0.51 | +0.55 | +0.54 | +0.46 | +0.47 |
| CM | t- | max | +0.52 | +0.53 | +0.57 | +0.57 | +0.48 | +0.50 |
| CM | t- | mean | +0.45 | +0.46 | +0.44 | +0.42 | +0.33 | +0.38 |
| CM | t- | SD | +0.54 | +0.54 | +0.56 | +0.56 | +0.47 | +0.48 |
| CM | t- | min | +0.38 | +0.38 | +0.45 | +0.48 | +0.34 | +0.40 |
| CM | t- | SD | +0.43 | +0.43 | +0.41 | +0.39 | +0.30 | +0.37 |
| SM1 | ERR-1 | fraction | -0.35 | -0.37 | +0.50 | +0.45 | +0.33 | +0.44 |
| SM1 | ERR-2 | fraction | -0.18 | -0.16 | +0.05 | -0.08 | +0.01 | -0.02 |
| SM1 | ERR-3 | fraction | +0.10 | +0.15 | +0.26 | +0.23 | +0.20 | +0.31 |
| SM1 | MR | Q1 | +0.27 | +0.30 | +0.39 | +0.42 | +0.35 | +0.31 |
| SM1 | MR | median | +0.29 | +0.31 | +0.42 | +0.42 | +0.38 | +0.34 |
| SM1 | MR | Q3 | +0.12 | +0.14 | +0.10 | +0.06 | +0.15 | +0.10 |
| SM1 | MR | max | +0.02 | -0.03 | +0.09 | -0.05 | +0.14 | +0.09 |
| SM1 | MR | mean | -0.12 | +0.14 | +0.16 | -0.13 | -0.21 | +0.14 |
| SM1 | MR | min | +0.25 | +0.26 | +0.29 | +0.34 | +0.26 | +0.20 |
| SM1 | MR | SD | -0.00 | +0.01 | +0.06 | +0.02 | +0.12 | +0.07 |
| SM1 | SMR | Q1 | +0.21 | +0.23 | +0.42 | +0.42 | +0.38 | +0.44 |
| SM1 | SMR | median | +0.19 | +0.22 | +0.47 | +0.44 | +0.41 | +0.48 |
| SM1 | SMR | Q3 | +0.19 | +0.16 | +0.44 | +0.42 | +0.40 | +0.49 |
| SM1 | SMR | max | +0.14 | +0.14 | +0.34 | +0.31 | +0.37 | +0.38 |
| SM1 | SMR | mean | +0.19 | +0.21 | +0.45 | +0.43 | +0.42 | +0.48 |
| SM1 | SMR | min | +0.20 | +0.20 | +0.38 | +0.39 | +0.35 | +0.35 |
| SM1 | SMR | SD | +0.09 | +0.08 | +0.27 | +0.28 | +0.29 | +0.32 |
| SM2 | ERR-1 | fraction | +0.07 | +0.07 | +0.11 | +0.17 | +0.14 | +0.16 |
| SM2 | ERR-2 | fraction | -0.00 | -0.02 | +0.13 | +0.28 | +0.11 | +0.16 |
| SM2 | ERR-3 | fraction | -0.05 | -0.07 | +0.07 | +0.17 | +0.06 | +0.05 |
| SM2 | MR | Q1 | +0.38 | +0.39 | +0.28 | +0.29 | +0.28 | +0.28 |
| SM2 | MR | median | +0.39 | +0.40 | +0.25 | +0.32 | +0.26 | +0.30 |
| SM2 | MR | Q3 | +0.38 | +0.38 | +0.21 | +0.34 | +0.21 | +0.28 |
| SM2 | MR | max | -0.02 | -0.02 | -0.13 | +0.11 | -0.03 | +0.00 |
| SM2 | MR | mean | +0.31 | +0.31 | +0.14 | +0.39 | +0.15 | +0.24 |
| SM2 | MR | min | +0.20 | +0.21 | +0.13 | +0.18 | +0.16 | +0.12 |
| SM2 | MR | SD | -0.05 | -0.06 | -0.18 | -0.12 | -0.13 | -0.03 |
| SM2 | SMR | Q1 | +0.24 | +0.23 | +0.06 | +0.16 | +0.09 | +0.16 |
| SM2 | SMR | median | +0.21 | +0.20 | +0.06 | +0.17 | +0.10 | +0.16 |
| SM2 | SMR | Q3 | +0.18 | +0.17 | +0.04 | +0.20 | +0.04 | +0.15 |
| SM2 | SMR | max | +0.11 | +0.14 | +0.18 | +0.23 | +0.17 | +0.30 |
| SM2 | SMR | mean | +0.20 | +0.20 | +0.09 | +0.22 | +0.10 | +0.21 |
| SM2 | SMR | min | -0.18 | -0.16 | -0.06 | +0.06 | +0.05 | +0.04 |
| SM2 | SMR | SD | +0.09 | +0.12 | +0.18 | +0.24 | +0.16 | +0.29 |



Биологические часы, основанные на когнитивных тестах

- Онлайн-система для оценки когнитивного возраста доступна онлайн всем желающим для прохождения на компьютере по ссылке: [Cognitive-age](#)
- Результаты тестирования будут использованы для расширения базы и уточнения моделей



УНИВЕРСИТЕТ
ЛОБАЧЕВСКОГО
Цифровая персонализированная медицина
здорового старения

[Digital Personalized Medicine for Healthy Aging](#) > Калькулятор когнитивного возраста

Калькулятор когнитивного возраста

Для использования "калькулятора когнитивного возраста" необходимо заполнить поля возраст, пол, электронная почта и пройти 3 когнитивных теста за один подход, и нажать кнопку "Рассчитать когнитивный возраст". Рассчитанное значение биологического возраста не является постановкой медицинского диагноза и представлено только для ознакомительных целей. Калькулятор создан при поддержке платформы ApWay.ru

E-mail
test@test.test

Пол
 Мужской Женский

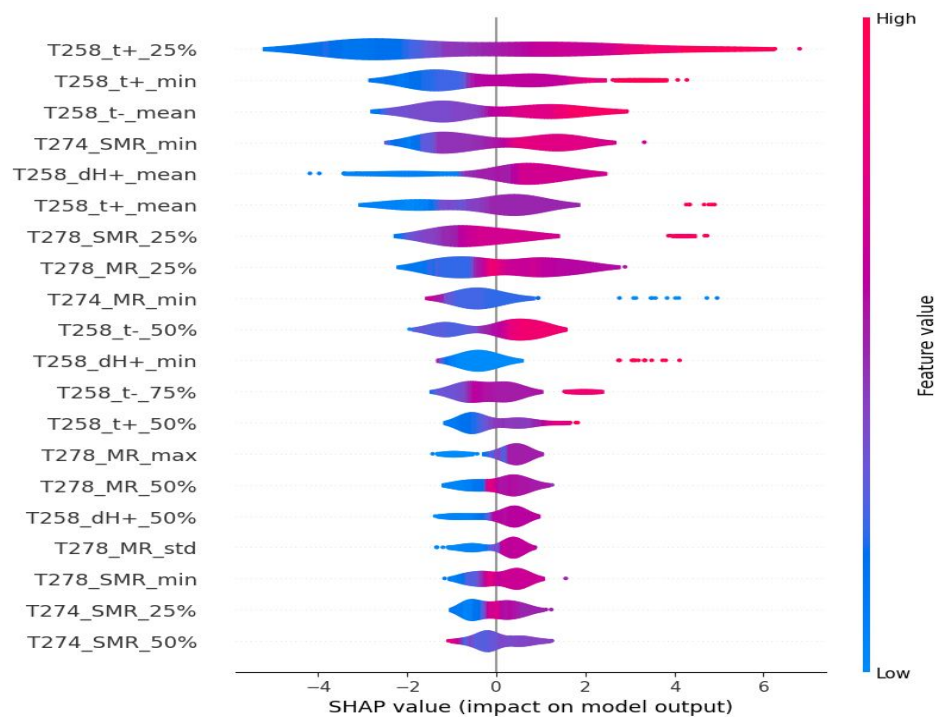
Дата рождения
07/01/1995

Старт!

Объяснимость методов ИИ (ХАИ)

Глобальная объяснимость:

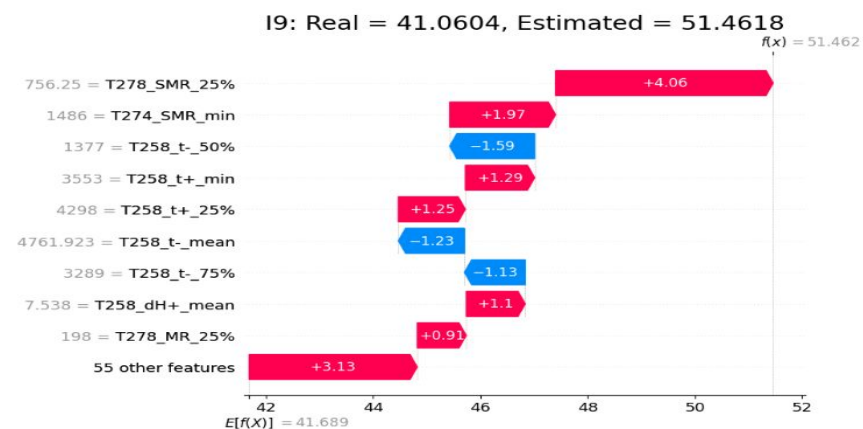
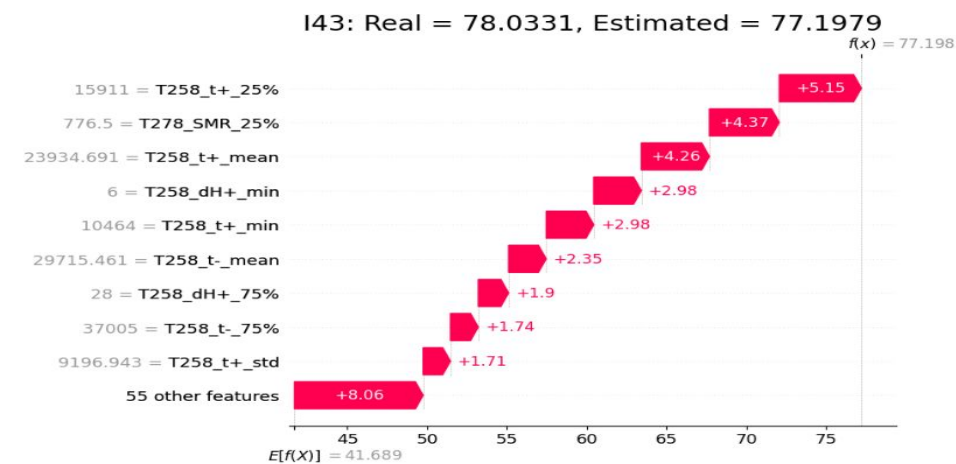
SHAP-значения показывают суммарный вклад признаков в изменение возраста
(относительно среднего предсказанного возраста)



T258 - Кампиметрия
T274 - Арифметика
T278 - Зеркальные буквы

Локальная объяснимость:

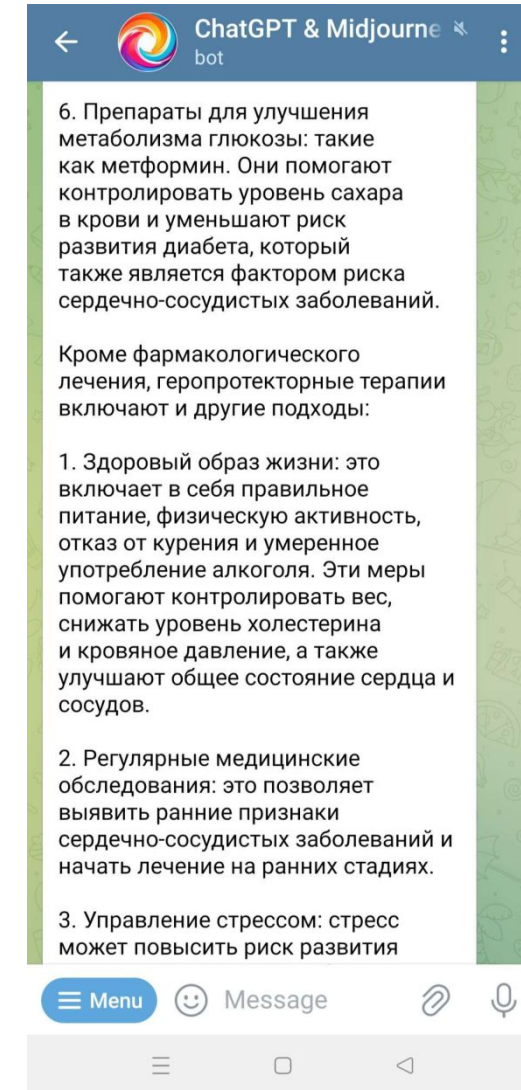
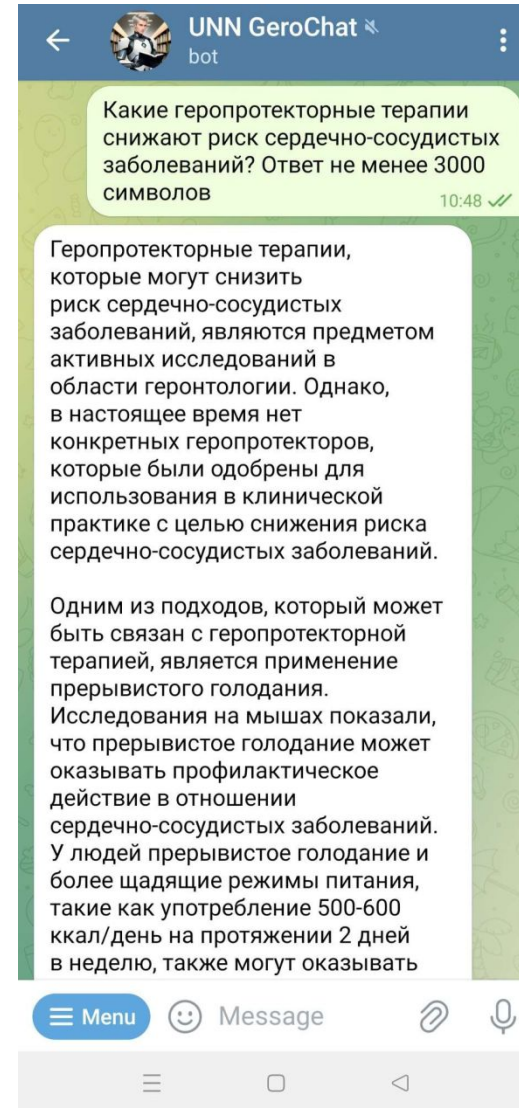
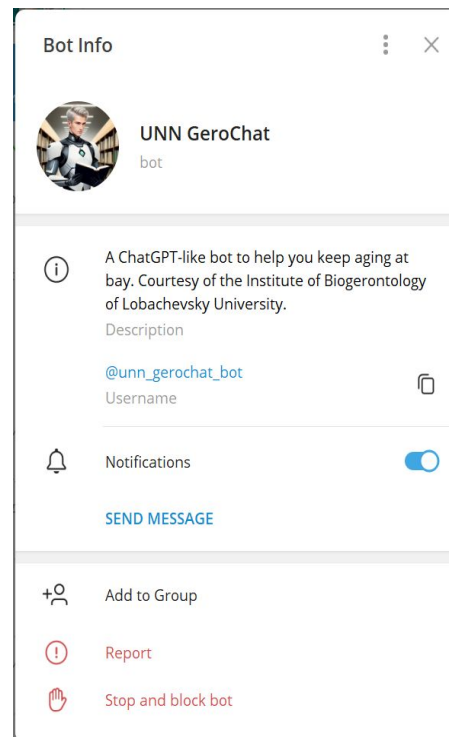
SHAP-значения показывают, как конкретные значения конкретных признаков влияют на итоговое предсказание возраста для конкретного человека



Экспертный чат-бот на основе больших языковых моделей ИИ

Специализированные обученные языковые модели

- Глубокие, достоверные и актуальные ответы
- Информационная поддержка для клиентов
- Обучающий инструмент для профильных специалистов
- Справочно-рекомендательная система для практикующих специалистов



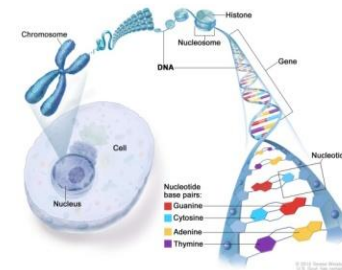
ННГУ – победитель конкурса 2 волны

Индустриальный партнер: ПАО «Сбербанк»

Соисполнители: ИСП РАН, ФНКЦ ФХМ им. Н.Ю.

Лопухина ФМБА России

Цель: разработка и практическое внедрение алгоритмов и программных комплексов ИИ для оценки и мониторинга рисков возникновения социально значимых хронических профессиональных заболеваний, в первую очередь, у сотрудников предприятий критической инфраструктуры



← Биологический возраст ⓘ

Пол
 Мужской Женский

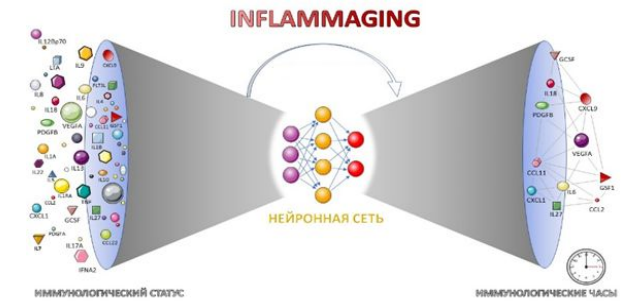
Дата анализа
2023-10-26

Дата рождения
1999-07-27

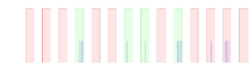
Альбумин 35,0 – 50,0 г/л
44,4

Креатинин 53,0 – 115,0 мкмоль/л
55,9

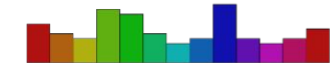
Глюкоза 3,1 – 6,7 ммоль/л



$2+1=2+3$

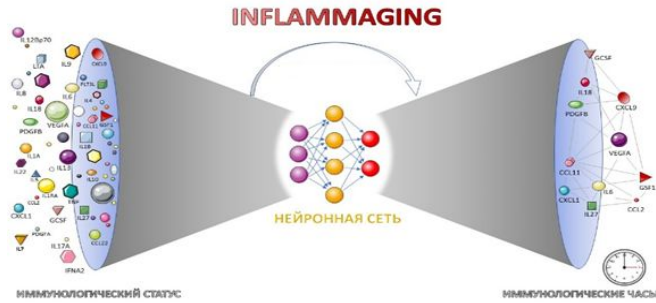


Sensomotor test result



Campimetry test result

Перспективный проект ННГУ – СКК Мрия



Высокотехнологичный тест на биологический возраст в санаторно-курортной практике

- ускоренное старение и аномалии
- риски и ранние признаки развития возраст-зависимых заболеваний
- рекомендации по медикаментозной и диетологической коррекции общего состояния и отдельных отклонений в биомаркерах
- мониторинг состояния постоянного клиента

Доказательные исследования эффективности

- Рекреационных мероприятий и

С 2018 – фундаментальные разработки в области биомаркеров старения в мегалаборатории проф. Франчески (ННГУ)

2022 – собственные разработки иммуновоспалительных часов на основе ИИ

2023 – договор ННГУ – СКК Мрия

2024 - старт проекта по разработке диагностической тест системы на основе иммуно-воспалительных маркеров и ИИ.

Сбер – индустриальный партнер. Мрия - Клиническая база для апробации. Снижение себестоимости в 3 раза. Масштабируемая и импортонезависимая технология.

2025 – валидация, мед регистрация, IP

2026 – продукт для санаторно-курортного лечения на основе ИИ, программ активного старения: для мрии охват 30 тыс отдыхающих ежегодно, по стране среди сотрудников Сбер на базе других СКК – до 300 тыс. человек (серийное внедрение), следующая целевая аудитория – клиенты Сбер