

УДК 615.065:616-053.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

Оригинальная статья | Original article



Прогнозирование относительного риска фармакотерапии на математической модели возрастной регрессии гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста

Р.Д. Сюбаев✉, Г.Н. Енгальчева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Сюбаев Рашид Даутович subaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Естественная морфофункциональная инволюция организма при старении сопровождается возрастной регрессией гомеостаза (ВРГ), которая приводит к изменению фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности лекарственных средств. Перспективным направлением прогнозирования возраст-ассоциированного риска при применении лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста является применение математических моделей прогнозирования (ММП).

ЦЕЛЬ. Разработка простой линейной математической модели для прогнозирования возрастных изменений относительного риска фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Использованы общепринятые подходы и методы к формированию основной статистической гипотезы ММП, адаптированные к оригинальной физиологической концепции ВРГ. Гипотеза прогнозирования имеет теоретические и клинические предпосылки. Статистические характеристики предлагаемой ММП: однофакторная модель линейной регрессии. Основные параметры и ключевые критерии модели: возраст (предиктор); ожидаемая продолжительность жизни; темп популяционной и физиологической ВРГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработанный алгоритм прогнозирования относительного возраст-ассоциированного риска фармакотерапии на основе концепции ВРГ включает: 1) определение темпа популяционной ВРГ по отношению к линейному тренду условной физиологической ВРГ; 2) определение границ вероятности критической ВРГ; 3) экстраполяцию относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) ВРГ на соответствующие параметры фармакотерапии; 4) использование доступных данных о риске фармакотерапии, полученных в популяции пациентов молодого и среднего возраста, для преобразования прогноза в количественные характеристики нежелательных реакций лекарственных средств. Прогнозы, сделанные на основании полученных данных, согласуются с клиническими данными, свидетельствующими о 2–7-кратном увеличении риска развития нежелательных реакций при фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Темп физиологической ВРГ долгожителей в линейной модели соответствует темпу возрастной регрессии фармакокинетических показателей клиренса лекарственных средств у человека при старении. Параметры физиологической регрессии гомеостаза позволяют оценить влияние на ВРГ популяционных факторов риска.

ВЫВОДЫ. Разработанная ММП позволяет прогнозировать относительный риск фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста на основе концепции ВРГ. Полученные результаты указывают на целесообразность оценки прогностической эффективности модели.

© Р.Д. Сюбаев, Г.Н. Енгальчева, 2025

Ключевые слова: математические модели прогнозирования; безопасность лекарственных средств; старение; возраст; продолжительность жизни; возрастная регрессия гомеостаза; риск фармакотерапии

Для цитирования: Сюзаев Р.Д., Енгальчева Г.Н. Прогнозирование относительного риска фармакотерапии на математической модели возрастной регрессии гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):184–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predicting the Relative Risk of Pharmacotherapy Based on a Mathematical Model of Age-Related Decline in Homeostasis in Elderly and Senile Patients

Rashid D. Syubaev✉, Galina N. Engalycheva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Rashid D. Syubaev subaev@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The natural morpho-functional involution of the ageing body is accompanied by an age-related decline in homeostasis, which leads to changes in the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity of medicines. Mathematical prediction models (MPMs) are a promising tool for predicting age-associated pharmacotherapy risks in elderly and senile patients.

AIM. This study aimed to develop a simple linear mathematical model for predicting age-related changes in the relative risk of pharmacotherapy.

MATERIALS AND METHODS. A basic statistical hypothesis for the MPM was formulated using generally accepted approaches and methods adapted to the original physiological concept of age-related decline in homeostasis. The prediction hypothesis has theoretical and clinical prerequisites. Statistically, the proposed MPM is a single-factor linear regression model. The main parameters and key criteria of the model include age (predictor), life expectancy, and the rates of population and physiological age-related decline in homeostasis.

RESULTS. The algorithm developed for predicting the relative risk of pharmacotherapy based on the concept of age-related decline in homeostasis includes the following steps: 1) establishing the rate of population-based decline relative to the linear trend of hypothetical physiological decline; 2) determining the probability limits for critical age-related decline in homeostasis; 3) extrapolating the relative risk (RR) and the odds ratio (OR) of age-related decline in homeostasis to the corresponding pharmacotherapy parameters; and 4) using the available data on the risk of pharmacotherapy in young and middle-aged patients to convert predictions into quantitative characteristics of adverse drug reactions. The predictions based on the data obtained are in good agreement with clinical observations that indicate a 2–7-fold increase in the risk of developing adverse drug reactions during pharmacotherapy in elderly and senile patients. The physiological homeostatic decline rate in centenarians within the linear model corresponds to the age-related decline in human pharmacokinetic clearance parameters. The physiological homeostatic decline parameters allow researchers to assess the impact of population risk factors on age-related decline in homeostasis.

CONCLUSIONS. The MPM developed in this study provides a means to predict the relative risk of pharmacotherapy in elderly and senile patients based on the concept of age-related decline in homeostasis. The results support further evaluation of the predictive effectiveness of the model.

Keywords: mathematical prediction models; drug safety; ageing; age; life expectancy; age-related decline in homeostasis; age-related loss of homeostasis; risk of pharmacotherapy

For citation: Syubaev R.D., Engalycheva G.N. Predicting the relative risk of pharmacotherapy based on a mathematical model of age-related decline in homeostasis in elderly and senile patients. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):184–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий риск развития осложнений при применении лекарственных средств (ЛС) является серьезной проблемой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, на долю которых приходится большая часть потребления рецептурных препаратов в России и за рубежом [1, 2]. Количество госпитализаций, связанных с развитием нежелательных реакций при лекарственной терапии у пациентов старших возрастных групп, по меньшей мере в 2–4 раза выше, чем у пациентов молодого и среднего возраста [3–5]. Возрастные изменения в структуре и функционировании органов и систем, изменение плотности и чувствительности рецепторов, ухудшение регуляции гомеостатических механизмов и снижение врожденного иммунитета приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. В пожилом и старческом возрасте отмечается как снижение, так и повышение чувствительности к лекарственной терапии. Кроме того, пожилой и старческий возраст ассоциируются с потенциальным риском полиморбидности и полипрагмазии¹ [6, 7].

Анализ научных публикаций, посвященных изменениям физиологии организма и безопасности фармакотерапии при старении, позволяет сделать вывод о ведущей роли гомеостатических механизмов в процессе возрастной морфофункциональной инволюции организма [4, 8].

Математические модели прогнозирования (ММП) широко применяются в разных областях медицины в качестве эффективного инструмента фундаментальных и прикладных исследований [9–15]. Предпосылками настоящего исследования послужили, с одной стороны, теоретические и клинические данные исследований механизмов старения и возрастных изменений фармакотерапии [3–5, 8, 9, 16], с другой — общие принципы создания ММП для клинической практики, позволяющие формировать статистическую гипотезу ММП на основе одномерной линейной регрессии [10, 11].

Цель работы — разработка простой линейной математической модели для прогнозирования возрастных изменений относительного риска фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой разработанной концепции ВРГ является теория, объясняющая старение снижением адаптационных возможностей организма вследствие нарушения гомеостатической регуляции [8]. Концепция ВРГ объясняет возможность экстраполяции относительных параметров регрессии гомеостаза на риск фармакотерапии. При этом адаптационная теория допускает линейное развитие процессов старения после завершения созревания гомеостатической системы [9].

Ключевыми статистическими параметрами предлагаемой модели ММП являются возраст — глобальный предиктор ВРГ и продолжительность жизни (life expectancy, LE) — конечная точка прогнозирования критической ВРГ. LE используется как интегральный параметр в математических моделях старения и ММП [9, 10]. Условная LE долгожителей принята в модели как первичная конечная точка физиологической ВРГ и «горизонт прогнозирования» в ММП [10]. Вторичной конечной точкой прогнозирования является ожидаемая LE в популяции, которая характеризует комплексное воздействие на ВРГ всех факторов риска. Модифицируемые и немодифицируемые факторы влияют на показатели заболеваемости и смертности и определяют LE в популяции [17]. Максимальная LE человека как биологического вида относительно стабильна и в некоторых случаях превышает 100-летний рубеж. Задocumented рекорд долгожительства составляет у женщин 122 года, у мужчин — 115 лет, в отличие от ожидаемой LE в популяции, которая имеет тенденцию к постоянному росту и постепенному приближению к максимальной LE человека [8, 18]. Условная LE долгожителей в ММП выполняет две ключевые функции: определяет относительный тренд

¹ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Минздрав России; 2018.

(темпы) популяционной регрессии по соотношению условной LE долгожителей и ожидаемой LE в популяции и обеспечивает охват прогнозирования для целевых популяций пожилого и старческого возраста. Относительная популяционная ВРГ в ММП позволяет оценить влияние факторов риска на вероятность критической ВРГ. При этом популяционная ВРГ может быть представлена как условная ВРГ долгожителей, исходно низкий темп которой растет под влиянием различных факторов риска [20].

ММП, разработанная на основе концепции ВРГ, теоретических и клинических предпосылок [3, 5, 9], характеризуется как однофакторная непараметрическая модель простой линейной регрессии [10]. Линейная регрессия допускает возможное использование бинарной формы целевого исхода прогнозирования («Да»/«Нет») по соответствию фактических параметров относительного риска фармакотерапии диапазону ожидаемых параметров риска фармакотерапии для пожилого и старческого возраста [10, 11]. Для подтверждения прогностической эффективности модели используются надежные статистические методы: описательная статистика, таблицы сопряженности, корреляционный и регрессионный анализ [11].

В работе использованы условные параметры ожидаемой LE в популяции, близкие к реальным параметрам²: 70 лет для мужчин и 80 лет для женщин. Выбор произвольных параметров LE обусловлен тем, что официальные статистические данные постоянно обновляются и быстро утрачивают актуальность. Субпопуляции молодого и среднего возраста являются в модели референтными группами сравнения и источниками клинических данных для определения относительного риска фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

В рамках прогнозирования риска фармакотерапии с конечной точкой «LE долгожителей» соотношения критической регрессии между возрастными группами в линейной ММП имеют константные значения. Например, по медианам основных возрастных групп 20:40:60:80 (лет) относительный риск критической ВРГ будет иметь строго пропорциональное соотношение: 1:2:3:4. Это соотношение, совпадающее с клиническими данными по оценке относительного риска фармакотерапии у пожилых пациентов [3–5], явилось важной предпосылкой для разработки простой линейной ММП.

С помощью линейного регрессионного анализа [10] определяют параметры зависимости риска критической ВРГ от возраста как фактора риска согласно формуле (1):

$$y=a+bx, \quad (1)$$

где y — риск критической ВРГ (значение зависимой переменной), x — возраст пациента / средний возраст группы пациентов (значение независимой переменной), b — коэффициент регрессии, a — величина функции при $x=0$.

В данной модели возраст является единственным глобальным предиктором критической дезадаптации гомеостаза. Ключевой элемент прогноза относительного риска фармакотерапии — параметр относительного темпа (тренда) популяционной ВРГ по отношению к темпу физиологической ВРГ, который является коэффициентом линейной регрессии и зависит от LE. Выбор LE в качестве конечной точки прогнозирования обусловлен ее ролью интегрального параметра в существующих математических моделях старения и логикой формирования границ прогнозирования [9].

Коэффициент регрессии b в уравнении (1) является функцией наклона прямой линейной регрессии (рис. 1) и отношением условной LE долгожителей к ожидаемой LE в популяции:

$$b(tga)=LEc/LEp, \quad (2)$$

где $b(tga)$ — коэффициент регрессии, LEc — условная LE долгожителей (лет), LEp — ожидаемая LE в популяции (лет).

Таким образом, определив по конечным точкам LE относительный темп популяционной ВРГ (коэффициент регрессии b), из уравнения (1) получаем априорный прогноз относительного популяционного риска для любой возрастной точки « x » в линейной области по видоизмененной формуле линейной регрессии:

$$y=bx, \quad (3)$$

где y — риск критической ВРГ, b — коэффициент регрессии (тренд ВРГ), x — возраст (лет).

С целью снижения ошибки прогноза, обусловленной принятыми допущениями, предусмотрено ограничение области прогнозирования: в модели используется наименее консервативный диапазон доверия для линейных прогнозов (от 16 до 84 лет) с исключением возрастных периодов ожидаемой замедленной или ускоренной нелинейной регрессии гомеостаза в раннем перио-

² <https://www.fedstat.ru/indicators/31293>

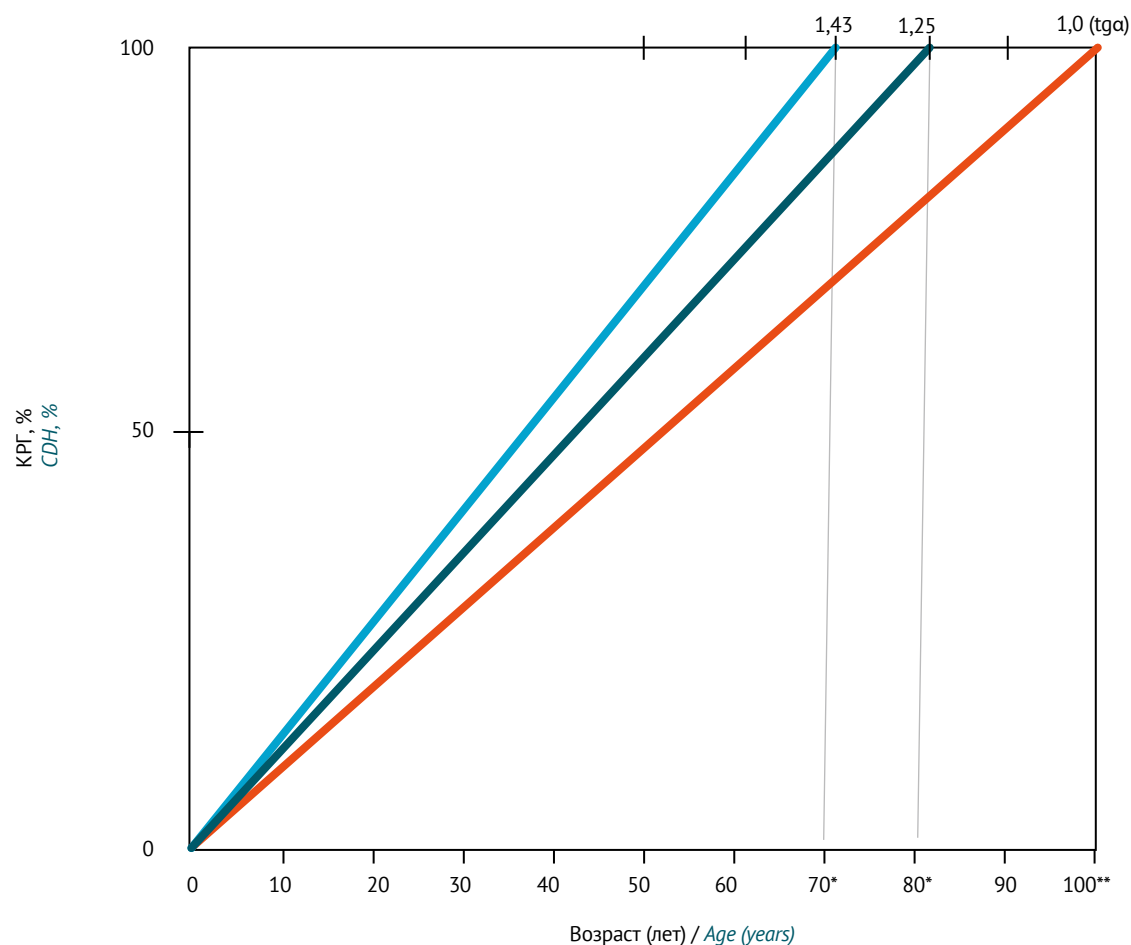


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис 1. Темп критической регрессии гомеостаза и ожидаемая продолжительность жизни. КРГ — порог критической регрессии гомеостаза; tga — наклон кривой; * — ожидаемая продолжительность жизни в популяции; ** — условная продолжительность жизни долгожителей

Fig. 1. Critical homeostatic decline rate vs life expectancy. CDH, threshold of critical decline in homeostasis; tga, slope; *, life expectancy in the population; **, hypothetical life expectancy for centenarians

де развития и позднем периоде старения [8, 9]. Использование жесткого консервативного диапазона (от 30 до 70 лет) нецелесообразно, так как не позволяет прогнозировать риски для целевой популяции лиц старческого возраста [8, 9].

Гипотетическая вероятность критической регрессии гомеостаза в линейной модели может быть рассчитана по формуле (4):

$$P = x/LE, \quad (4)$$

где P — вероятность критической регрессии гомеостаза; x — возраст (лет); LE — LE в популяции или LE для долгожителей (лет).

Прогнозирование относительного риска фармакотерапии в ММП осуществляется с использованием условной возрастной периодизации. Стратификация возрастных групп взрослых

пациентов в рамках базовой концепции ВРГ соответствует вероятности критической регрессии гомеостаза (P). Выделены 4 возрастные группы: «молодого возраста» (до 29 лет, $P \leq 0,29$), «среднего возраста» (от 30 до 49 лет, $P = 0,30-0,49$), «пожилого возраста» (от 50 до 69 лет, $P = 0,50-0,69$) и «старческого возраста» (от 70 до 89 лет, $P = 0,70-0,89$), а также дополнительная группа «долгожителей» (старше 90 лет, $P \geq 0,90$). Для сравнения по усредненным значениям группам присвоены условные возрастные медианы: 20 лет ($P = 0,20$) — для группы молодого возраста, 40 лет ($P = 0,40$) — для среднего возраста, 60 лет ($P = 0,60$) — для пожилого возраста, 80 лет ($P = 0,80$) — для старческого возраста. Первичной конечной точкой прогнозирования в ММП принята условная LE долгожителей (100 лет, $P = 1,00$),

превышающая указанный 90-летний порог. Вместе с тем имеются основания полагать, что LE долгожителей, превышающая 100 лет, может в наибольшей степени соответствовать условной ВРГ человека [8, 20]. Согласно концепции ВРГ в линейной ММП указанным возрастным группам соответствуют пропорциональные вероятности критической ВРГ: «низкая вероятность» (до 0,29), «средняя вероятность» (0,30–0,49), «повышенная вероятность» (0,50–0,69) и «высокая вероятность» (0,70–0,89).

Вероятность критической ВРГ представлена в виде диапазона с нижней границей, соответствующей принятой в модели условной LE долгожителей (100 лет) и верхней границей, соответствующей ожидаемой LE в популяции. В этом случае ширина диапазона вероятности критической ВРГ позволит оценить вариабельность популяционной регрессии и влияние популяционных факторов риска на физиологическую ВРГ долгожителей.

Для прогнозирования риска использованы таблицы сопряженности с вычислением стандартных параметров относительного риска (relative risk, RR) и отношения шансов (odds ratio, OR) [10, 11]. Параметры RR и OR являются общепринятыми показателями в статистическом анализе и клинической практике для оценки эффективности и безопасности ЛС и при разработке математических моделей прогнозирования в медицине³ [10, 11].

Для прогнозирования возможных возрастных изменений эффективности и безопасности фармакотерапии показатели вероятности критической регрессии гомеостаза в условном линейном диапазоне (от 16 до 84 лет) преобразуются в клинические параметры RR и OR по соотношению вероятностей в разных возрастных группах:

$$RR_{1/2} = P_1/P_2, \quad (5)$$

где $RR_{1/2}$ — относительный риск критической регрессии (отношение риска в возрастной группе № 1 к риску в возрастной группе № 2); P_1 — вероятность критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 1; P_2 — вероятность критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 2.

$$OR_{1/2} = P_1(1-P_2)/P_2(1-P_1), \quad (6)$$

где $OR_{1/2}$ — отношение шансов критической регрессии гомеостаза (отношение шанса в воз-

растной группе № 1 к шансу в возрастной группе № 2); $P_1/(1-P_1)$ — шанс критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 1; $P_2/(1-P_2)$ — шанс критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базовая концепция возрастной регрессии гомеостаза

Характер и динамика возрастных изменений эффектов фармакотерапии объясняются универсальными механизмами гомеостатической регуляции организма [7–9]. В отношении чужеродных веществ (ксенобиотиков), к которым относится большинство ЛС, гомеостаз обеспечивает реагирование и компенсаторные реакции, направленные на подавление их воздействия и удаление из организма. Токсические эффекты ЛС реализуются вследствие декомпенсированных гомеостатических реакций на повреждающее воздействие ксенобиотиков. Метаболизм и фармакокинетика ЛС соответствуют гомеостатическим реакциям, направленным на прекращение действия ксенобиотика [4]. Возрастные изменения состояния организма являются следствием естественного процесса морфофункциональной инволюции, охватывающего весь жизненный цикл человека, несмотря на то что манифестацию признаков инволюции связывают с этапом старения организма в пожилом и старческом возрасте, когда изменения становятся очевидными и проявляются симптомами декомпенсации жизненно важных систем [8].

В первой половине жизни морфофункциональная инволюция в обычных условиях не проявляется, так как приводит к скрытому компенсированному дефициту гомеостаза вследствие сокращения ресурса физиологических систем, снижения толерантности организма к экстремальным воздействиям и нарушения отдельных регуляторных функций. Можно предположить, что одной из возможных причин развития серьезных патологий среднего возраста являются подобные первичные дисрегуляторные нарушения нейроэндокринной и иммунной систем [8]. Во второй половине жизни в период старения изменяется характер возрастных патологий: преобладают хронические дистрофические процессы, декомпенсация физиологических и регуляторных функций органов и систем, заболевания дегенеративного характера.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».

В рамках базовой концепции возрастные изменения эффективности и безопасности ЛС оцениваются как следствие ВРГ, поскольку фармакокинетические процессы, метаболизм, фармакодинамическое и токсическое действие ЛС могут рассматриваться как гомеостатические реакции организма на воздействие ксенобиотика. Пониженная эффективность фармакотерапии при старении может быть обусловлена снижением интенсивности или избирательности рецепторного взаимодействия ЛС с фармакодинамической мишенью, а также существенным снижением системной экспозиции действующего вещества или активного метаболита⁴. Усиление терапевтического эффекта при старении можно ожидать для ЛС, обладающих цитотоксическим механизмом действия, вследствие снижения резистентности организма к повреждающим факторам или высокой экспозиции действующего вещества, обусловленной замедленным процессом его элиминации. Усилению токсичности ЛС, по-видимому, способствует возрастное снижение резистентности организма к повреждающему воздействию и замедление репаративных процессов [8].

При анализе фактических данных необходимо учитывать, что индивидуальные варианты ВРГ вследствие вариабельности влияющих факторов могут существенно отличаться от популяционной ВРГ, которую определяют общие наиболее значимые факторы. Возможные механизмы, характерные признаки и динамика влияния ВРГ на морфофункциональное состояние организма, патогенез заболеваний и эффекты фармакотерапии, отражающие основные положения базовой концепции ВРГ, обобщены в *таблице 1* (опубликована на сайте журнала⁵). Низкая, средняя и высокая вероятности регрессии гомеостаза в таблице соответствуют условной возрастной периодизации по критической ВРГ для молодого возраста ($P \leq 0,29$), среднего и пожилого возраста ($P = 0,30 - 0,69$), старческого возраста ($P \geq 0,70$).

Основную тенденцию регрессии гомеостаза, как правило, характеризует возрастное снижение эффективности и усиление риска фармакотерапии ЛС. При этом эффективность фармакотерапии в молодом и среднем возрасте определяется излечением или наступлением ремиссии заболевания, тогда как для пациента пожилого и старческого возраста она может ограничиваться частичным улучшением состоя-

ния или качества жизни. Возрастное снижение резистентности организма к действию повреждающих факторов увеличивает риск развития критических состояний гомеостаза и осложнений, приводящих к нарушению жизненно важных функций организма.

Критическая регрессия гомеостаза

Условный показатель вероятности критической регрессии характеризует вероятность гомеостатической дезадаптации организма и не является количественным параметром общего регресса гомеостаза, поскольку критическое нарушение гомеостаза может быть связано с повреждением даже одной из гомеостатических систем [8, 9]. Таким образом, показатель критической регрессии позволяет не измерить уровень гомеостаза, а оценить риск нарушения жизненно важных функций по соотношению темпа популяционной ВРГ и физиологической ВРГ долгожителей. Фактически, популяционный темп ВРГ в разработанной ММП характеризует изменение физиологического тренда ВРГ под влиянием популяционных факторов риска и соответствует коэффициенту регрессии.

Сопоставление границ диапазона вероятностей критической регрессии позволяет оценить влияние на ВРГ популяционных факторов риска [19]. При средней LE в популяции 70 лет темп ВРГ составляет 1,43% за 1 год, а при LE 80 лет – 1,25% за 1 год. Темп ВРГ при условной LE долгожителей (100 лет) не превышает 1% за 1 год.

Параметры прогноза популяционной ВРГ в разработанной модели представлены в виде диапазона вероятности критической регрессии гомеостаза с верхней границей, соответствующей общей популяционной LE (пессимистический прогноз), и нижней границей, которая соответствует минимальной ВРГ при условной LE долгожителей (оптимистический прогноз). Таким образом, регрессия гомеостаза у пациентов одного возраста при популяционной LE 70 или 80 лет превышает ВРГ долгожителей в 1,43 и 1,25 раза соответственно. При увеличении LE в популяции прогноз ВРГ становится более определенным, поскольку сокращается диапазон вероятности критической регрессии.

Использование условной LE долгожителей для определения нижней границы диапазона критической регрессии демонстрирует возможный минимальный темп регрессии и расширяет охват прогноза для старческого возраста.

⁴ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Минздрав России; 2018.

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Данные, приведенные в *таблице 2*, позволяют с учетом общей популяционной LE (от 60 до 90 лет) и условной средней LE долгожителей (100 лет) определить диапазон вероятности критической регрессии гомеостаза для субпопуляций взрослых лиц пожилого и старческого возраста, включая долгожителей.

Так, например, при популяционной LE 70 лет и условной LE долгожителей 100 лет для референтных субпопуляций молодого (медиана 20 лет), среднего (медиана 40 лет), пожилого (медиана 60 лет) и старческого (медиана 80 лет)

возрастов диапазон вероятности критической регрессии гомеостаза составит 0,29–0,20, 0,57–0,40, 0,86–0,60 и 1,00–0,80 соответственно.

Темп ВРГ при общей популяционной LE 80 лет будет ниже – 1,25% за 1 год жизни. Так, для субпопуляции молодого возраста (медиана 20 лет) диапазон вероятности критической регрессии составляет 0,25–0,20. Для субпопуляции среднего возраста (медиана 40 лет) при прочих равных условиях диапазон вероятности критической регрессии составит 0,50–0,40, для субпопуляции пожилого возраста (медиана 60 лет)

Таблица 2. Влияние ожидаемой продолжительности жизни на вероятность критической регрессии гомеостаза

Table 2. Effects of life expectancy on the probability of critical decline in homeostasis

Возраст, лет <i>Age, years</i>	Вероятность критической регрессии гомеостаза <i>Probability of critical decline in homeostasis</i>						
	Продолжительность жизни в популяции, лет <i>Life expectancy in the population, years</i>				Продолжительность жизни долгожителей, лет <i>Life expectancy of centenarians, years</i>		
	60	70	80	90	100*	110	120
18	0,30	0,26	0,23	0,20	0,18	0,16	0,15
20	0,33	0,29	0,25	0,22	0,20	0,18	0,17
24	0,40	0,34	0,30	0,27	0,24	0,22	0,20
36	0,60	0,51	0,45	0,40	0,36	0,33	0,30
40	0,67	0,57	0,50	0,44	0,40	0,36	0,33
48	0,80	0,69	0,60	0,53	0,48	0,44	0,40
50	0,83	0,71	0,63	0,56	0,50	0,46	0,42
60	1,00	0,86	0,75	0,67	0,60	0,55	0,50
65	1,00**	0,93	0,81	0,72	0,65	0,59	0,54
67	1,00	0,96	0,84	0,74	0,67	0,61	0,56
70	1,00	1,00	0,88	0,78	0,70	0,64	0,58
72	1,00	1,00**	0,90	0,80	0,72	0,66	0,60
77	1,00	1,00	0,96	0,86	0,77	0,70	0,64
80	1,00	1,00	1,00	0,89	0,80	0,73	0,67
84	1,00	1,00	1,00**	0,93	0,84	0,76	0,70
85	1,00	1,00	1,00	0,94	0,85	0,77	0,71
90	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90	0,82	0,75
95	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,95	0,86	0,79
96	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,87	0,80
100	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,91	0,83
102	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,93	0,85
108	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,90
110	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,92
114	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,95
120	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Условная продолжительность жизни долгожителей.

** Плато максимальной вероятности ($P=1,0$).

* Hypothetical life expectancy of centenarians.

** Maximum probability plateau ($P=1.0$)

0,75–0,60, для субпопуляции старческого возраста (медиана 80 лет) 1,00–0,80.

Следует отметить, что для LE долгожителей 110 лет темп ВРГ составит 0,91% за 1 год, что наилучшим образом согласуется с темпом возрастной регрессии фармакокинетических параметров печеночного и почечного клиренса ЛС у пациентов старших возрастных групп [20]. Такой темп регрессии, предположительно, может соответствовать фактическому минимальному темпу физиологической ВРГ.

Относительный риск и отношение шансов возрастной регрессии гомеостаза

Полученный популяционный прогноз критической регрессии гомеостаза для разных возрастных групп преобразуют в параметры относительного риска и отношения шансов ВРГ, которые интерпретируются как относительные показатели возрастных изменений эффективности и безопасности фармакотерапии. В *таблице 3* приведены расчетные значения RR и OR при сравнении с субпопуляцией молодого (20 лет) и среднего (40 лет) возрастов для вероятности критической регрессии в избранном для модели линейном диапазоне 0,16–0,84.

Так, например, если использовать прогноз критической регрессии для популяционной LE 70 лет, то в сравнении с субпопуляцией молодого возраста (I) для установленных вероятностей критической регрессии в линейном диапазоне (0,29–0,20; 0,57–0,40; 0,86–0,60; 1,00–0,80) относительный риск (RRI) также приобретает вид диапазона и составит 1,5–1,0; 2,9–2,0; 4,3–3,0; 5,0–4,0 соответственно.

В сравнении с субпопуляцией среднего возраста (II) для диапазонов вероятностей критической регрессии (0,29–0,20; 0,57–0,40; 0,86–0,60; 1,00–0,80) относительный риск (RRII) составит 0,7–0,5; 1,4–1,0; 2,2–1,5; 2,5–2,0 соответственно. Для тех же диапазонов вероятностей критической регрессии ОШ негативного изменения эффективности и безопасности фармакотерапии составит для случая OR_I : 1,6–1,0; 5,3–2,7; >21,0–6,0; >21,0–16,0. Для случая OR_{II} : 0,61–0,37; 2,0–1,0; >7,9–2,3; >7,9–6,0 соответственно.

Таким образом, прогнозируемые показатели: относительный риск (RR_I : 4,34,3–3,0, RR_{II} : >2,1–2,0), отношение шансов (OR_I : >21,0–6,0, OR_{II} : >7,9–6,0) при парном сравнении (I) субпопуляций молодого (20 лет) и пожилого (60 лет) возрастов так же, как и при сравнении (II) субпопуляций среднего (40 лет) и старческого (80 лет)

возрастов, вполне согласуются с клиническими данными об увеличении частоты развития нежелательных реакций в 2–7 раз при фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп [3–5].

Отмечено также совпадение прогнозируемого минимального темпа физиологической ВРГ (не более 1% в год), характерного для долгожителей, с установленной регрессией фармакокинетики ЛС. Так, в исследованиях на большой группе пожилых пациентов было показано, что снижение почечного и печеночного клиренса ЛС у человека составляет 0,97 и 0,80% в год соответственно [20].

Выбор субпопуляций сравнения для расчета относительного риска и отношения шансов (*табл. 3*) продиктован задачами интерпретации риска фармакотерапии. Сравнение рисков и шансов критической ВРГ в старших возрастных группах с субпопуляцией молодого возраста (I) демонстрирует максимальный диапазон относительной вероятности изменения эффектов фармакотерапии. Сравнение рисков и шансов критической ВРГ в старших возрастных группах с субпопуляцией среднего возраста (II) дает основания для экстраполяции на прогнозируемую возрастную группу информации о безопасности ЛС из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, которая представляет собой усредненные характеристики, полученные в исследованиях на популяции смешанного возрастного состава, обычно от 18 до 60 лет, то есть с медианой среднего возраста (40 лет).

Прогноз безопасности конкретного ЛС по полученным относительным показателям ОР и ОШ осуществляется посредством пропорционального преобразования и экстраполяции имеющихся клинических данных для других возрастных групп или сведений из инструкции по медицинскому применению соответствующего лекарственного препарата на прогнозируемую возрастную группу. При этом количественные характеристики нежелательных реакций по экстраполируемым клиническим данным изменяют пропорционально прогностическим параметрам RR и OR. Общая схема разработанного алгоритма прогнозирования возрастных изменений риска фармакотерапии представлена на *рисунке 2*.

Практическое применение, ожидаемые преимущества и недостатки модели

Применение разработанной системной математической модели для прогнозирования

Таблица 3. Преобразование вероятности критической регрессии гомеостаза в линейном диапазоне ($P=0,16-0,84$) в относительный риск (RR) и отношение шансов (OR) изменения безопасности фармакотерапии
Table 3. Conversion of the probability of critical decline in homeostasis in a linear range ($P=0.16-0.84$) into the relative risk (RR) and the odds ratio (OR) of changes in the safety of pharmacotherapy

Вероятность критической регрессии гомеостаза (P) <i>Probability of critical decline in homeostasis (P)</i>	RR		OR	
	I*	II**	I*	II**
0,16	0,8	0,40	0,76	0,29
0,18	0,9	0,45	0,87	0,33
0,20 (I*)	1,0	0,50	1,00	0,37
0,22	1,1	0,55	1,12	0,42
0,24	1,2	0,60	1,26	0,47
0,26	1,3	0,65	1,41	0,53
0,28	1,4	0,70	1,56	0,58
0,30	1,5	0,75	1,71	0,64
0,32	1,6	0,80	1,88	0,71
0,34	1,7	0,85	2,06	0,77
0,36	1,8	0,90	2,25	0,84
0,38	1,9	0,95	2,45	0,92
0,40 (II**)	2,0	1,0	2,67	1,00
0,42	2,1	1,05	2,90	1,09
0,44	2,2	1,10	3,14	1,18
0,46	2,3	1,15	3,41	1,28
0,48	2,4	1,20	3,69	1,38
0,50	2,5	1,25	4,00	1,50
0,52	2,6	1,30	4,33	1,63
0,54	2,7	1,35	4,70	1,76
0,56	2,9	1,40	5,09	1,91
0,58	2,9	1,45	5,52	2,07
0,60	3,0	1,50	6,00	2,25
0,62	3,1	1,55	6,53	2,45
0,64	3,2	1,60	7,11	2,67
0,66	3,3	1,65	7,76	2,91
0,68	3,4	1,70	8,50	3,19
0,70	3,5	1,75	9,33	3,50
0,72	3,6	1,80	10,30	3,86
0,74	3,7	1,85	11,40	4,27
0,76	3,8	1,90	12,70	4,75
0,78	3,9	1,95	14,20	5,32
0,80	4,0	2,00	16,00	6,00
0,82	4,1	2,05	18,20	6,83
0,84	4,2	2,10	21,00	7,88

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Группа сравнения субпопуляции молодого возраста (20 лет).

** Группа сравнения субпопуляции среднего возраста (40 лет).

* Comparison group of young subpopulation (20 years old).

** Comparison group of middle-aged subpopulation (40 years old).

возрастных изменений относительного риска фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста может компенсировать дефи-

цит релевантных клинических данных о безопасности ЛС для данной категории пациентов. В отличие от аналитических ММП, которые

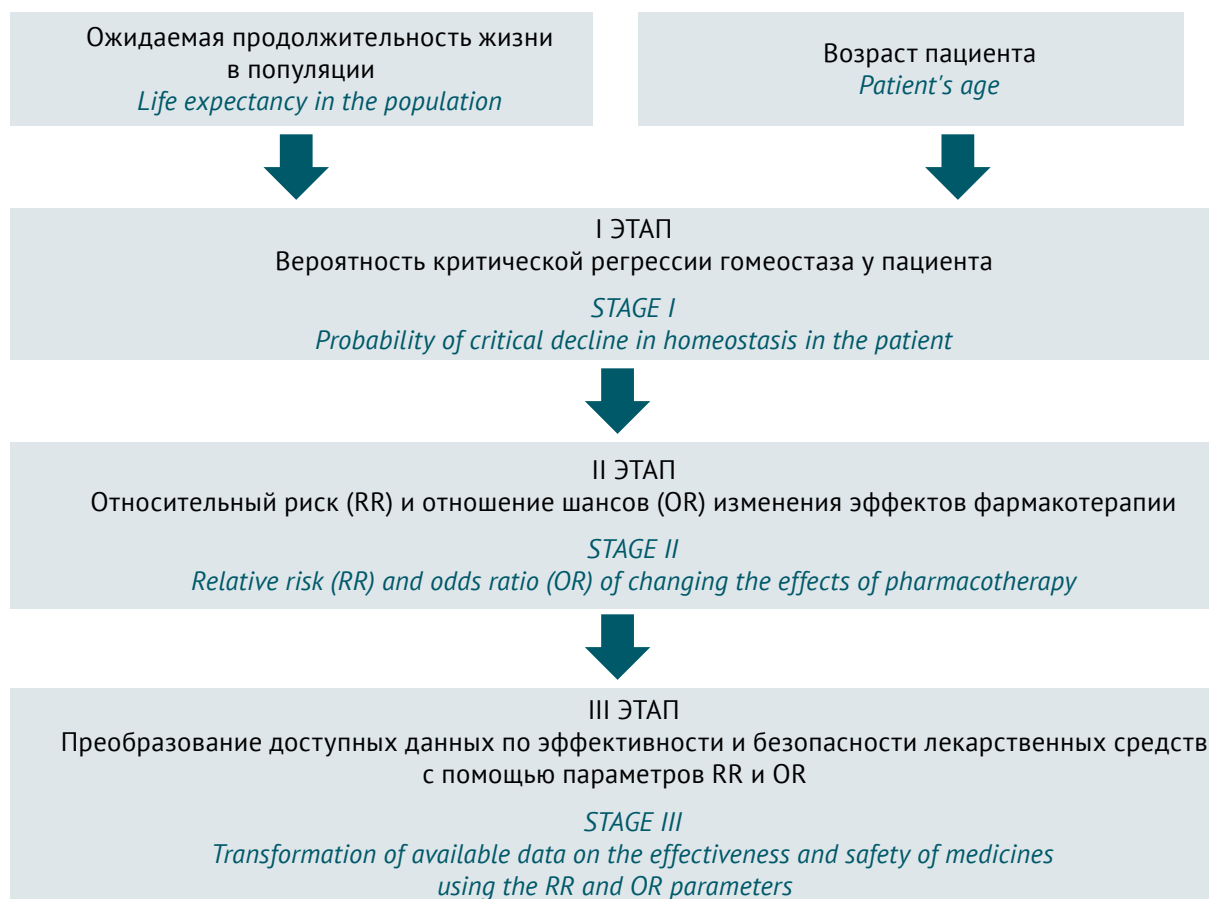


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Алгоритм прогнозирования возрастных изменений риска фармакотерапии

Fig. 2. Algorithm for assessing age-related changes in the risk of pharmacotherapy

разрабатываются по результатам корреляционного анализа доступных параметров и факторов исследования [10–13], системные модели основаны на использовании естественных закономерностей и научных гипотез [9]. Системные и аналитические элементы могут использоваться в ММП в сочетании.

Разработанная системная ММП основана на концепции возрастной регрессии гомеостаза (ВРГ), которая позволяет экстраполировать регрессию гомеостаза на риск фармакотерапии. В данном исследовании был сделан выбор в пользу одномерной модели простой линейной регрессии как исходного варианта с перспективой ее возможной модификации.

В ММП популяционные факторы риска рассматриваются как совокупность всех факторов, влияющих на LE. Несмотря на комплексное воздействие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на заболеваемость и ожидаемую LE, ММП может быть использо-

вана для оценки влияния отдельных факторов на процессы старения. Например, появляется возможность оценить влияние факторов риска для мужчин и женщин с учетом их ожидаемой LE или прогнозировать нозологический спектр возрастной заболеваемости.

Связь разработанной модели со статистическим параметром LE в популяции отражает влияние факторов риска и имеет принципиальное значение, поскольку, по мнению исследователей, ценность прогнозов риска фармакотерапии определяет содержание и соответствие используемых баз данных демографической структуре конкретного региона, традициям оказания медицинской помощи и принятым стандартам лекарственной терапии [21, 22].

Границы диапазона критической регрессии гомеостаза являются популяционными границами нарушения жизненно важных функций организма, которые соответствуют ожидаемой

LE в популяции и условной LE долгожителей. Оценка соотношения границ диапазона позволяет сравнить максимально возможное влияние факторов риска в популяции [17] с их минимально возможным воздействием на организм долгожителей, определяющим у них наименьший темп ВРГ, близкий к физиологическому темпу возрастной морфофункциональной инволюции организма [8, 9].

В приведенном примере прогнозирования представлены расчеты (на основе данных *таблицы 2*) для двух произвольных вариантов LE (80 и 70 лет), которые можно рассматривать как шаблон прогнозирования различий риска ВРГ по отдельным статистическим параметрам LE. Стратификация популяции на основе базовой ВРГ расширяет аналитические возможности модели, в том числе ее применимость для оценки влияния популяционных и индивидуальных факторов риска, прогнозирования возрастных патологий.

В результате проведенного поиска в базах данных eLIBRARY.RU и PubMed за последние 10 лет (до 2025 г.) по ключевым словам: «возрастная регрессия гомеостаза», «модели прогнозирования», «математические модели прогнозирования», «гомеостаз», «возраст», «продолжительность жизни», «старение», «безопасность лекарств», «факторы риска» не удалось обнаружить публикаций об аналогичных линейных однофакторных ММП системного типа, в которых прогнозирование проводится по общему тренду регрессии гомеостаза с использованием возраста в качестве единственной независимой переменной с конечной точкой LE.

Большая часть публикаций посвящена аналитическим и комбинированным системным аналитическим ММП, в которых в качестве предикторов используются разнообразные биомаркеры и факторы механизмов старения (такие как эпигенетические, омиксные факторы, функциональные и морфологические параметры возрастных патологий, показатели сенесценции иммунной и нейроэндокринной системы и др.). Наряду с нелинейными ММП для прогнозирования рисков, связанных с течением заболеваний и результатами воздействия медицинских технологий, применяют также одно- и многофакторные модели линейной регрессии [23–26]. При этом в ММП, как правило, используется стандартный статистический аппарат или модифицированные методы.

Ожидаемые преимущества предлагаемой модели могут быть связаны с ее системным ха-

рактером и принципом выбора статистических характеристик, отвечающих требованиям надежности и понятной логики прогнозирования. К положительным качествам предлагаемой модели, помимо статистических характеристик, следует отнести универсальность прогноза, которую обеспечивает относительный характер параметра риска фармакотерапии.

Предлагаемая линейная модель имеет ряд явных и потенциальных недостатков. Очевидным недостатком и источником возможных погрешностей интерпретации прогноза можно считать необходимость экстраполяции имеющихся клинических данных для конкретизации риска фармакотерапии по относительным параметрам RR и OR. Общим недостатком ММП являются потенциальные погрешности прогноза, которые в предлагаемой модели обусловлены допущениями статистической гипотезы: линейность, выбор конечной точки, условность параметра критической ВРГ. Указанные потенциальные недостатки частично компенсируются надежностью статистических характеристик линейной одномерной ММП [10, 11].

Вместе с тем отсутствие до настоящего времени универсальной математической модели старения и универсальных клинических ММП позволяет усомниться в практической ценности точного прогноза интегративных реакций организма по отдельным процессам или биомаркерам [8–10, 16]. В связи с этим разработанная системная ММП может иметь прогностические преимущества перед аналитическими ММП, поскольку базируется на универсальной гомеостатической концепции, глобальных факторах старения (возраст и LE) и апеллирует исключительно к относительным параметрам прогноза (относительный риск фармакотерапии, относительный тренд ВРГ).

Разработанная линейная модель ММП может стать перспективной базой для возможной многофакторной модификации с включением индивидуальных параметров, таких как генетические маркеры, образ жизни и сопутствующие заболевания, что может улучшить прогностическую способность модели. Дальнейшие исследования могут быть направлены на оценку прогностической эффективности модели и на адаптацию результатов, полученных с применением разработанной ММП, для практического применения при оценке эффективности и безопасности ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста.

ВЫВОДЫ

1. На основе предложенной концепции ВРГ разработана линейная математическая модель, которая позволяет экстраполировать прогноз гомеостатической регрессии на риск фармакотерапии.

2. Априорные прогнозы риска фармакотерапии хорошо согласуются с опубликованными клиническими данными.

3. Полученные результаты указывают на целесообразность оценки прогностической эффективности предлагаемой модели.

Литература / References

1. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Рунихина НК, Чухарева НА, Бевз АЮ. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100.
2. Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Bevz AYU. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):94–100 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
3. Малая ИП. Клинические исследования у пожилых: состояние проблемы и современные регуляторные требования. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):97–104.
4. Malaya IP. Clinical trials in geriatrics: Actual status and international regulatory guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):97–104 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-97-104>
5. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46–54.
<https://doi.org/10.1023/a:1015570104121>
6. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–53.
[https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00133-5)
7. Сычев ДА, Черняева МС, Ниязов РР, Сорокина АЮ. Список EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(1):73–80.
8. Sychev DA, Cherniaeva MS, Niyazov RR, Sorokina AYU. EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List version 2: A clinical tool for assessing drug therapy in the elderly patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(1):73–80 (In Russ.). EDN: RKDMPO
9. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Ебзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственных-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24.
10. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYU. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
11. Сафроненко АВ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко ВА, Кузнецов ИИ, Сухорукова НВ, Криштопа АВ, Осипова АВ. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6–15.
12. Safronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA, Kuznetsov II, Sukhorukova NV, Krishtopa AV, Osipova AA. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15>
13. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(1):3–22. PMID: 12516005
14. Викторова АА, Гладких ВД, Назарова ВБ, ред. *Методологические аспекты формирования региональных резервов средств специфической фармакотерапии острых отравлений с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы*. М.: Комментарий; 2015.
15. Viktorova AA, Gladikh VD, Nazarova VB, eds. *Methodological aspects of the formation of regional reserves of specific pharmacotherapy for acute poisoning, taking into account the assessment of the potential impact of non-stationary environmental factors in emergency situations of a chemical nature*. Moscow: Commentary; 2015 (In Russ.).
16. Лучинин АС. Прогностические модели в медицине. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):27–36.
17. Luchinin AS. Prognostic models in medicine. *Clinical Oncohematology*. 2023;16(1):27–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36>
18. Румянцев ПО, Саенко УВ, Румянцева УВ. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 1. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(5):48–55.
19. Rumyantsev PO, Saenko UV, Rumyantseva UV. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(5):48–55 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl20095548-55>
20. Осипова ОА, Концевая АВ, Демко ВВ, Гостева ЕВ, Комисов АА, Кузуб АА и др. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3619.
21. Osipova OA, Kontsevaya AV, Demko VV, Gosteva EV, Komisov AA, Kuzub AA, et al. Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3619 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3619>
22. Лучинин АС. Искусственный интеллект в гематологии. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):16–27.
23. Luchinin AS. Artificial intelligence in hematology. *Clinical Oncohematology*. 2022;15(1):16–27 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27>
24. Токарева АС, Боровкова НЮ, Линева НЮ, Полякова ИВ. Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):51–5.
25. Tokareva AS, Borovkova NYu, Lineva NYu, Polyakova IV. Prediction models of intradialytic hypertension: The role of arterial stiffness parameters. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):51–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-51-55>
26. Румянцев ПО, Саенко ВА, Румянцева УВ, Чекин СЮ. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):48–56.
27. Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYU. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48–56 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
28. Новоселов ВМ, Крутько ВН, Донцов ВИ. *Основы геронтологии*. М.: Экспо; 2024.
29. Novoselov VM, Krutko VN, Dontsov VI. *Fundamentals of gerontology*. Moscow: Expo; 2024 (In Russ.).
30. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235.
31. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SM, Agaltsov MV, Alexandrova LM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>

18. Hamilton JAG, Henry CJ. Aging and immunotherapies: New horizons for the golden ages. *Aging Cancer*. 2020;1(1–4):30–44. <https://doi.org/10.1002/aac2.12014>
19. Сычев ДА, Остроумова ОД, Чернышева МС, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 1. Классификация, немодифицируемые факторы риска. *Фарматека*. 2021;28(11):34–46. Sychev DA, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, et al. Risk factors of drug-induced diseases. Part 1. Classification, non-modified risk factors. *Farmateka*. 2021;28(11):34–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2021.11.34-46>
20. Soejima K, Sato H, Hisaka A. Age-related change in hepatic clearance inferred from multiple population pharmacokinetic studies: Comparison with renal clearance and their associations with organ weight and blood flow. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(2):295–305. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01069-z>
21. Kurniawati F, Kristin E, Febriana SA, Pinzon RT. Risk prediction models on adverse drug reactions: A review. *Pharmacy Education*. 2023;23(4):11–5. <https://doi.org/10.46542/pe.2023.234.1115>
22. Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ, Михайлов ИА, Курносова ТИ. Разработка методических подходов к формированию риск-ориентированной модели для минимизации возникновения нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в медицинских организациях города Москвы. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):248–57. Kuznetsova EV, Zhuravleva MV, Mikhailov IA, Kurnosova TI. Development of methodological approaches to the formation of a risk-based model to minimize the prevalence of adverse reactions in drug application in medical organizations of Moscow. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):248–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.184>
23. Tran-Duy A, Knight J, Palmer AJ, Petrie D, Lung TWC, Herman WH, Eliasson B, Svensson A-M, Clarke PM. A patient-level model to estimate lifetime health outcomes of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1741–9. <https://doi.org/10.2337/dc19-2249>
24. Anggraini D, Abdollahian M, Marion K. Foetal weight prediction models at a given gestational age in the absence of ultrasound facilities: Application in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):436. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2047-z>
25. Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *EClinicalMedicine*. 2022;54:101671. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101671>
26. Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Triant VA, Wu K, et al. Baseline 10-year cardiovascular risk scores predict cognitive function in older persons, and particularly women, living with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(12):3079–85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1214>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.Д. Сюзаев — концепция статьи, написание текста рукописи; Г.Н. Енгальчева — написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Rashid D. Syubaev* conceptualised the study and drafted the manuscript. *Galina N. Engalycheva* drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сюзаев Рашид Даутович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Поступила 24.01.2025

После доработки 07.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Received 24 January 2025

Revised 7 May 2025

Accepted 4 June 2025