

GAMTOS IR MEDICINOS MOKSLAI

NATURE AND MEDICAL SCIENCES

Sporto mokslas / Sport Science

2026, Nr. 1(109), p. 87–96 / No. 1(109), pp. 87–96, 2026

Epigenetinis laikrodis ir epigenetinio amžiaus pagreitis: biologinio senėjimo vertinimo galimybės

Karolina Merkelytė¹, doc. dr. Valentina Ginevičienė^{1, 2}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

² Vytauto Didžiojo universiteto Švietimo akademija

Santrauka

Sparčiai senėjant populiacijai, didėja su amžiumi susijusių sveikatos sutrikimų paplitimas, todėl vis svarbesnis tampa biologinio senėjimo vertinimas. Nors senėjimas dažniausiai yra apibūdinamas chronologiniu amžiumi, šis rodiklis neatskleidžia individualių organizmo senėjimo skirtumų. Epigenetiniai biožymenys, ypač DNR metilinimo pagrindu sukurti epigenetiniai laikrodžiai, leidžia įvertinti epigenetinį amžių ir apskaičiuoti epigenetinio amžiaus pagreitį (EAP), kuris atspindi biologinio senėjimo tempą ir yra siejamas su įvairiomis su amžiumi susijusiomis ligomis bei funkcinio pajėgumo mažėjimu. Sarkopenija ir išsekimo sindromas yra dažni senyvo amžiaus asmenų sindromai, susiję su padidėjusia neįgalumo, hospitalizacijų ir mirtingumo rizika, tačiau jų biologiniai mechanizmai nėra iki galo išaiškinti. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti keturių epigenetinių laikrodžių modelių (Horvath, Hannum, PhenoAge ir PCGrimAge) rodiklius tarp senyvo amžiaus asmenų, sergančių ir nesergančių sarkopenija ir (ar) išsekimo sindromu, bei įvertinti jų epigenetinį amžių ir epigenetinio amžiaus pagreitį. Tyrime dalyvavo 235 asmenys, suskirstyti į sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupę ($n = 64$) ir kontrolinę grupę ($n = 171$). Tiriamiesiems buvo atlikti antropometriniai, funkciniai ir psichofiziologiniai vertinimai, o epigenetinis amžius apskaičiuotas remiantis DNR metilinimo duomenimis. Statistinė analizė atlikta taikant parametrinius ir neparametrinius metodus, koreliacijos ir regresijos analizę, taip pat vertinant modelių tikslumą pagal MAE, RMSE ir BIAS rodiklius.

Tyrimo rezultatai parodė, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio amžiaus reikšmės visais taikytais modeliais buvo didesnės nei kontrolinėje grupėje, tačiau šie skirtumai iš dalies paaiškinami vyresniu tiriamųjų chronologiniu amžiumi. Įvertinus epigenetinio amžiaus pagreitį buvo nustatyta, kad kontrolinėje grupėje EAP reikšmės buvo artimos nuliui arba neigiamos, o sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje – teigiamos. Statistiškai reikšmingi EAP skirtumai tarp grupių nustatyti naudojant Horvath, Hannum ir PhenoAge modelius ($p < 0,05$), o PCGrimAge modeliu reikšmingų skirtumų nenustatyta. Didžiausias skirtumas tarp grupių nustatytas taikant PhenoAge modelį. Taip pat nustatyta, kad pagreitintas epigenetinis senėjimas ($EAP > 0$) dažniau nustatytas sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje. Visais epigenetinių laikrodžių modeliais nustatytos statistiškai reikšmingos koreliacijos su chronologiniu amžiumi, stipriausia – naudojant PCGrimAge modelį. Regresinė analizė parodė, kad šis modelis pasižymėjo didžiausia paaiškinamąja galia abiejose grupėse, o Hannum modelis kontrolinėje grupėje turėjo regresijos koeficientą, artimiausią idealiai vertei. Modelių paklaidų analizė parodė sisteminius nuokrypius, o PCGrimAge modelis pasižymėjo stabilesniu veikimu tarp grupių.

Apibendrinant nustatyta, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio amžiaus pagreitis yra didesnis, o pagreitintas epigenetinis senėjimas nustatomas dažniau nei kontrolinėje grupėje. Skirtingi epigenetiniai laikrodžiai šiuos pokyčius atspindi nevienodai, todėl jų taikymas turėtų būti grindžiamas konkrečiu tyrimo tikslu.

Raktažodžiai: epigenetinis amžius, epigenetinio amžiaus pagreitis, sarkopenija, išsekimo sindromas, epigenetiniai laikrodžiai.

Įvadas

Sparčiai senėjant pasaulio populiacijai, vis daugiau dėmesio pritraukia su amžiumi susiję sveikatos pokyčiai, kurie lemia funkcinį gebėjimų mažėjimą, neįgalumą ir padidėjusį mirtingumą. Tradiciškai senėjimas vertinamas pagal chronologinį

amžių, tačiau šis rodiklis tik iš dalies atspindi tikrąją organizmo būklę. Skirtingi individai sensta nevienodu tempu, o chronologinis amžius neatskleidžia biologinių procesų, lemiančių sveikatos būklės skirtumus tarp to paties amžiaus žmonių. Todėl vis

aktualesnė tampa biologinio amžiaus samprata, siekianti įvertinti organizmo funkcinę ir fiziologinę būklę, atsižvelgiant į kalendorinius metus.

Vienas iš perspektyviausių biologinio senėjimo vertinimo metodų yra epigenetiniai biožymenys, ypač DNR metilinimo pokyčiai. Epigenetiniai mechanizmai reguliuoja genų raišką nekeisdami DNR sekos, o DNR metilinimas yra vienas stabiliausių ir geriausiai ištirtų epigenetinių procesų (Seale et al., 2022). Su amžiumi metilinimo modeliai kinta nuosekliai ir prognozuojamai, todėl gali būti naudojami kaip tikslūs senėjimo žymenys. Šių pokyčių pagrindu sukurti epigenetiniai laikrodžiai leidžia apskaičiuoti epigenetinį amžių – rodiklį, atspindintį biologinį senėjimo tempą.

Epigenetiniai laikrodžiai – tai biologinio amžiaus vertinimo priemonė, paremta DNR metilinimo modelių analize, leidžianti įvertinti asmens fiziologinę būklę ir senėjimo tempą (Horvath, 2013; Seale et al., 2022; Bernabeu et al., 2023). Kai kurie epigenetiniai laikrodžiai yra susiję su įvairių su senėjimu siejamų padarinių rizika, įskaitant mirtingumą, onkologinių ligų išsivystymą, fizinio funkcionalumo mažėjimą ir kitus sveikatos rodiklius (Levine et al., 2018; Bergsma et al., 2020; Lu, et al., 2019). Epigenetinio laikrodžio modeliai, tokie kaip *Horvath*, *Hannum*, *PhenoAge* ir *PCGrimAge*, skiriasi savo struktūra ir paskirtimi, tačiau visi jie remiasi specifinių CpG vietų metilinimo lygiu. *Horvath* ir *Hannum* laikrodžiai daugiausia orientuoti į chronologinio amžiaus prognozavimą, o *PhenoAge* ir *PCGrimAge* modeliai integruoja papildomus fiziologinius ar molekulinis žymenis, todėl geriau atspindi sveikatos būklę, ligų riziką ir mirtingumą. Šių modelių taikymas leidžia kompleksiskai įvertinti senėjimo procesus ir identifikuoti individualius biologinio senėjimo skirtumus.

Vienas svarbiausių epigenetinių laikrodžių rodiklių yra epigenetinio amžiaus pagreitis (EAP), apibrėžiamas kaip skirtumas tarp epigenetinio ir chronologinio amžiaus. Teigiamas EAP rodo spartesnį biologinį senėjimą, o neigiamas – lėtesnį. Tyrimai rodo, kad EAP yra siejamas su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų, metabolinių sutrikimų, vėžio, kognityvinių funkcijų blogėjimo ir mirtingumo rizika. Šis rodiklis taip pat gali būti reikšmingas vertinant sarkopeniją ir išsekimo sindromą – du dažnus senyvo amžiaus asmenų funkcinio nuosmukio reiškinius, kurių biologiniai mechanizmai nėra iki galo išaiškinti. Epigenetiniai laikrodžiai gali padėti identifikuoti ankstyvus molekulinis pokyčius,

susijusius su raumenų masės ir funkcijos praradimu bei bendru organizmo silpnėjimu.

Atsižvelgiant į epigenetinių biomarkerių potencialą, tampa itin svarbu tirti jų taikymo galimybes senyvo amžiaus populiacijose, ypač tarp asmenų, sergančių sarkopenija ir išsekimo sindromu. Šiems sindromams būdingas progresuojantis raumenų masės, jėgos ir fizinio pajėgumo silpnėjimas, kuris reikšmingai didina neįgalumo, hospitalizacijų ir mirtingumo riziką. Kadangi jų patogenezė yra daugialypė ir ne iki galo išaiškinta, epigenetiniai laikrodžiai gali suteikti vertingos informacijos apie molekulinis procesus, lemiančius spartesnį biologinį senėjimą ir funkcinį nuosmukį.

Šio darbo tikslas buvo palyginti keturių epigenetinio laikrodžio modelių (*Horvath*, *Hannum*, *PhenoAge* ir *PCGrimAge*) vertinimo rezultatus tarp senyvo amžiaus asmenų, sergančių ir nesergančių sarkopenija ir (ar) išsekimo sindromu, bei įvertinti jų epigenetinį amžių ir epigenetinio amžiaus pagreitį (EAP).

Tyrimo organizavimas ir metodai

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedros laboratorijoje, vykdant Lietuvos mokslo tarybos (LMT) finansuojamą mokslininkų grupių projektą „Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimui“ (projekto Nr. S-MIP-22-36). Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninis bioetikos leidimas Nr. 2022/6-1448-918.

Tyrimo dalyvavo 64 vyresnio amžiaus asmenys (65–98 metų), kuriems buvo diagnozuota sarkopenija ir (ar) išsekimo sindromas. Tiriamųjų grupę sudarė 20 vyrų ir 44 moterys. Kontrolinę grupę sudarė 171 asmuo (65–75 metų), neturintis sarkopenijos ar išsekimo sindromo požymių (79 vyrai ir 92 moterys).

Sarkopenija buvo diagnozuota remiantis Europos senyvo amžiaus asmenų sarkopenijos darbo grupės (angl. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP2) rekomendacijomis, o išsekimo sindromas nustatytas pagal *L. Fried* fenotipo kriterijus. Tiriamiesiems buvo vertinami socio-demografiniai rodikliai, gyvenimo būdo veiksniai, fizinis aktyvumas bei psichofiziologinė būklė, naudojant standartizuotus klausimynus. Taip pat buvo atlikti antropometriniai matavimai, kūno sudėties analizė ir fizinio funkcionalumo vertinimas.

Biologiniams tyrimams iš tiriamųjų buvo paimti veninio kraujo mėginiai. Genominė DNR išskirta iš periferinio kraujo leukocitų naudojant standartizuotus rinkinius, o DNR metilinimo analizė atlikta naudojant „Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip“ platformą (*Illumina*), apimančią ~850 000 CpG vietų.

Metilinimo duomenų apdorojimas atliktas RStudio aplinkoje, taikant standartines bioinformatines procedūras (kokybės kontrolę, normalizaciją ir zondų filtravimą). Epigenetinis amžius apskaičiuotas naudojant keturis epigenetinių laikrodžių modelius: *Horvath*, *Hannum*, *PhenoAge* ir *PCGrimAge*. Epigenetinio amžiaus pagreitis (EAP) apskaičiuotas kaip epigenetinio amžiaus regresijos liekanos chronologinio amžiaus atžvilgiu.

Statistinė analizė atlikta naudojant RStudio programinę aplinką (Posit PBC, Bostonas, JAV). Duomenų pasiskirstymas vertintas Šapiro ir Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) testu. EAP grupių skirtumai vertinti taikant Vilkoksono (angl. *Wilcoxon*) rangų sumų testą arba Stjudento (angl. *Student*) t testą su Velčo (angl. *Welch*) korekcija, atsižvelgiant į duomenų pasiskirstymą. Kategorinių kintamųjų skirtumai vertinti naudojant χ^2 kriterijų.

Ryšiai tarp epigenetinio ir chronologinio amžiaus vertinti naudojant Spirmeno (angl. *Spearman*)

ranginės koreliacijos koeficientą. Epigenetinių laikrodžių modelių tikslumas buvo vertinamas taikant tiesinę regresinę analizę, apskaičiuojant regresijos koeficientus (β) ir determinacijos koeficientą (R^2). Į modelius taip pat buvo įtrauktas grupės kintamasis ir jo sąveika su chronologiniu amžiumi. Modelių veikimas papildomai įvertintas apskaičiuojant vidutinę absoliučią paklaidą (angl. *Mean Absolute Error*, MAE), vidutinę kvadratinę paklaidą (angl. *Root-Mean-Square Error*, RMSE) ir sisteminį nuokrypį (BIAS). Pagreitinto epigenetinio senėjimo (EAP > 0) paplitimas tarp grupių lygintas naudojant χ^2 kriterijų. Visi rezultatai buvo interpretuojami pagal reikšmingumo lygmenį $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai

Epigenetinio amžiaus ir jo pagreičio įvertinimas

Visais taikytais epigenetinio laikrodžio modeliais buvo nustatyta, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio amžiaus reikšmės buvo didesnės nei kontrolinėje grupėje (1 lentelė). Tačiau šie skirtumai negali būti tiesiogiai interpretuojami kaip spartesnis biologinis senėjimas, kadangi sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupės tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai vyresni.

1 lentelė

Epigenetinio amžiaus ir jo pagreičio rodikliai pagal skirtingus epigenetinio laikrodžio modelius

Epigenetinio laikrodžio modelis		Kontrolinė grupė (n = 171)			Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė (n = 62)			p reikšmė
		Vyrai	Visi	Moterys	Vyrai	Visi		
Epigenetinis amžius	<i>Horvath</i> modelis	61,36 (57,53–66,55)	63,85 (59,43–67,64)	62,69 (58,45–67,11)	80,99 (77,5–84,29)	79,22 (75,64–85,74)	80,91 (76,51–85,06)	< 0,001
	<i>Hannum</i> modelis	68,56 (65,27–74,33)	71,79 (68,88–75,84)	70,48 (66,67–74,87)	95,52 (91,99–101,99)	101,23 (88,99–103,48)	97,03 (91,48–102,68)	< 0,001
	<i>PhenoAge</i> modelis	55,74 (52,59–59,46)	58,42 (56,36–62,76)	57,63 (53,5–61,59)	85,93 (82,89–93,59)	90,39 (78,68–102,84)	87,8 (81,52–95,3)	< 0,001
	<i>PCGrimAge</i> modelis	75,73 (73–77,89)	78,43 (74,82–80,44)	76,62 (73,98–79,28)	89,11 (84,74–94,05)	93,26 (89,57–96,17)	89,83 (84,99–95,43)	< 0,001
Epigenetinio amžiaus pagreitis	<i>Horvath</i> modelis	-2,22 (-6,380–1,4)	-0,9 (-3,5–4,47)	-1,33 (-4,83–2,73)	0,73 (-3,64–5,79)	1,8 (-0,4–6,76)	1,49 (-2,43–6,47)	0,002
	<i>Hannum</i> modelis	-2,48 (-6,12–0,42)	0,29 (-3,87–3,29)	-1,82 (-4,86–1,83)	3,06 (-3,28–8,13)	7,77 (1,43–14,44)	3,16 (-2,35–9,07)	< 0,001
	<i>PhenoAge</i> modelis	-2,47 (-7,51–1,18)	-0,45 (-6,12–4,48)	-1,62 (-6,72–2,46)	3,06 (-4,06–6,86)	9,6 (5,03–19,3)	4,37 (-2,36–9,29)	< 0,001
	<i>PCGrimAge</i> modelis	-1,35 (-2,83–0,26)	0,73 (-0,71–2,74)	-0,16 (-1,96–1,53)	-0,98 (-3,16–0,91)	5,86 (2,16–8,76)	-0,01 (-2,31–3,82)	0,095

Siekiant tiksliau įvertinti biologinį senėjimą, buvo analizuotas epigenetinio amžiaus pagreitis (EAP). Nustatyta, kad kontrolinėje grupėje EAP medianos reikšmės buvo artimos nuliui arba neigiamos, o

sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje – teigiamos, rodančios spartesnį biologinį senėjimą, neatsižvelgiant į chronologinį amžių (1 lentelė).

Epigenetinio amžiaus pagreičio palyginimas tarp grupių. Epigenetinio amžiaus pagreičio palyginimas parodė, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje visais modeliais yra stebima didesnio biologinio senėjimo tendencija nei kontrolinėje grupėje. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti naudojant *Horvath* ($p = 0,002$), *Hannum*

($p < 0,001$) ir *PhenoAge* ($p < 0,001$) modelius, o *PCGrimAge* modeliu skirtumas nebuvo reikšmingas ($p = 0,095$).

Didžiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant *PhenoAge* modelį (efekto dydis $r = 0,407$), rodantis vidutinio stiprumo efektą (2 lentelė).

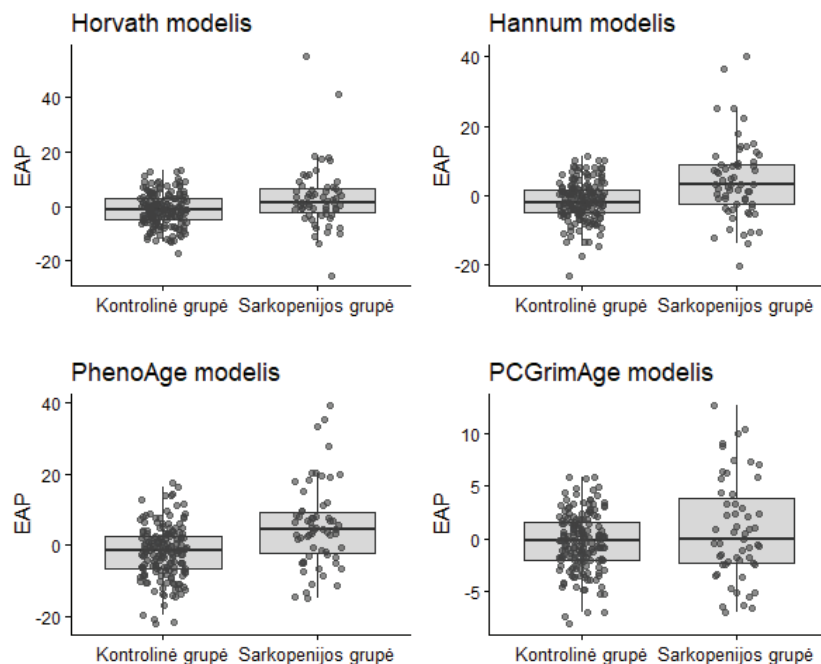
2 lentelė

Epigenetinio amžiaus pagreičio reikšmių skirtumai kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėse

Modelis	Kontrolinė grupė	Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė	p reikšmė	Efekto dydis (r/d)	Dispersijos p reikšmė
	EAP vidutinė reikšmė	EAP vidutinė reikšmė			
<i>Horvath</i>	$-1,133 \pm 5,87$	$3,124 \pm 11,487$	0,002	0,269	0,002
<i>Hannum</i>	$-1,539 \pm 5,603$	$4,315 \pm 11,129$	$< 0,001$	0,365	$< 0,001$
<i>PhenoAge</i>	$-1,974 \pm 7,343$	$5,444 \pm 11,57$	$< 0,001$	0,407	0,0016
<i>PCGrimAge</i>	$-0,28 \pm 2,685$	$0,871 \pm 4,802$	0,095	0,346	$< 0,001$

Papildomai nustatyta, kad EAP variacija buvo statistiškai reikšmingai didesnė sarkopenijos ir (ar)

išsekimo sindromo grupėje (*Levene* testo $p < 0,05$), rodanti didesnę biologinio senėjimo heterogeniškumą šioje grupėje (1 pav.).



1 pav. Epigenetinio amžiaus pagreičio variacija kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje

Pagreitinto epigenetinio senėjimo proporcija. Analizuojant pagreitinto epigenetinio senėjimo ($EAP > 0$) dažnį abiejose grupėse, buvo nustatyta, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio senėjimo pagreitėjimas buvo dažniau

nustatomas nei kontrolinėje grupėje. Statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,001$) buvo nustatyti naudojant *Horvath*, *Hannum* ir *PhenoAge* modelius (3 lentelė). *PCGrimAge* modeliu gautas skirtumas tarp grupių nebuvo reikšmingas ($p = 0,946$).

3 lentelė

Pagreitintą epigenetinį senėjimą turinčių asmenų pasiskirstymas kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėse

Modelis	Kontrolinė grupė	Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė	p reikšmė
	EAP padidėjęs % individų	EAP padidėjęs % individų	
<i>Horvath</i>	40 %	61 %	0,006
<i>Hannum</i>	40 %	66 %	< 0,001
<i>PhenoAge</i>	39 %	68 %	< 0,001
<i>PCGrimAge</i>	47 %	49 %	0,946

Epigenetinio laikrodžio modelių palyginimas

Koreliacijos analizė. Visais epigenetinio laikrodžio modeliais buvo nustatytos statistškai reikšmingos koreliacijos su chronologiniu amžiumi abiejose grupėse ($p < 0,05$) (4 lentelė).

Stipriausia koreliacija nustatyta naudojant *PCGrimAge* modelį (sarkopenijos grupėje $\rho = 0,71$; kontrolinėje grupėje $\rho = 0,65$), o silpniausia – naudojant *Horvath* modelį.

4 lentelė

Chronologinio ir apskaičiuoto epigenetinio amžiaus koreliacijų koeficientai kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromu sergančių asmenų grupėse

Charakteristika	Kontrolinė grupė		Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė	
	rho kof.	p reikšmė	rho kof.	p reikšmė
<i>Horvath</i>	0,382	< 0,001	0,385	0,002
<i>Hannum</i>	0,479	< 0,001	0,388	0,002
<i>PhenoAge</i>	0,203	0,008	0,552	< 0,001
<i>PCGrimAge</i>	0,649	< 0,001	0,712	< 0,001

Regresinė analizė. Regresinė analizė parodė, kad epigenetinių laikrodžių gebėjimas prognozuoti chronologinį amžių skiriasi tarp modelių ir grupių (2 pav).

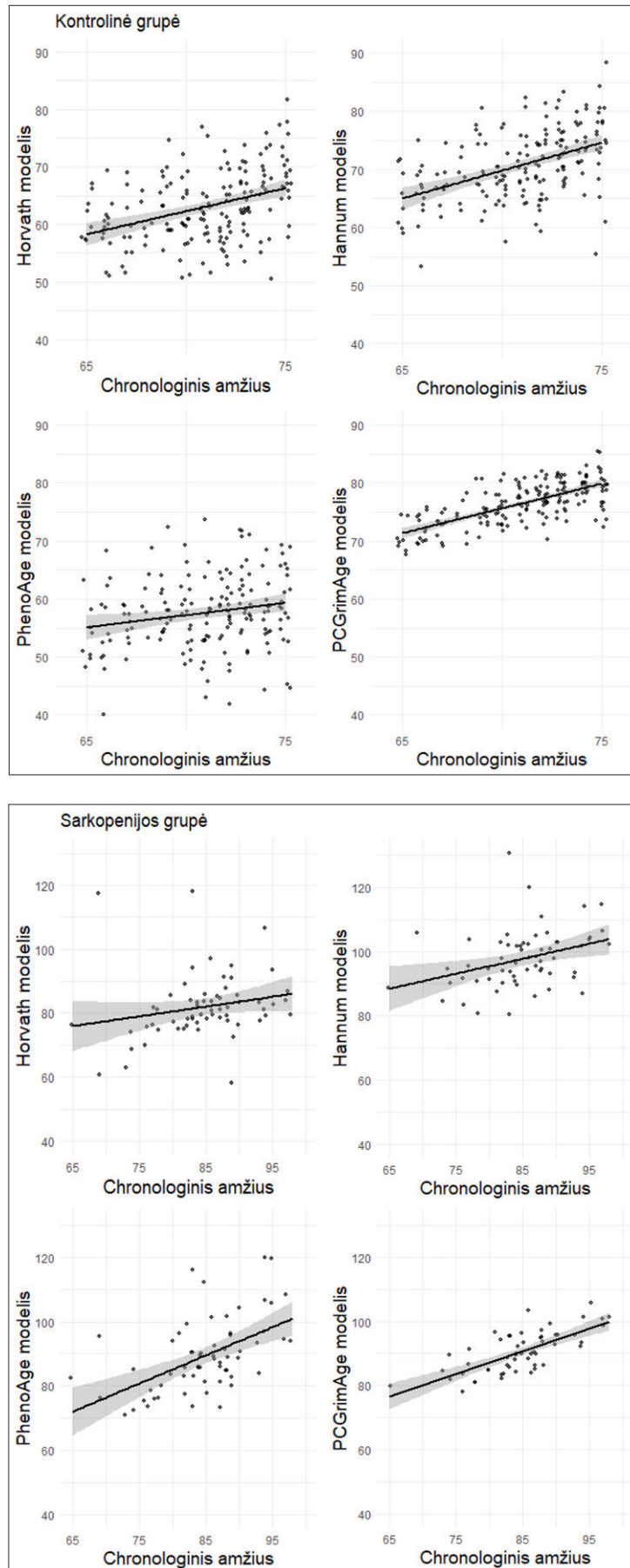
Didžiausia paaiškinamoji galia nustatyta *PCGrimAge* modeliu tiek kontrolinėje, tiek sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje ($K. R^2 = 0,469$;

$S. R^2 = 0,507$) (5 lentelė). *Hannum* modelis kontrolinėje grupėje pasižymėjo regresijos koeficientu, artimiausiu idealiai vertei ($\beta \approx 1$), tačiau jo paaiškinamoji galia buvo mažesnė. O *Horvath* modelis sarkopenijos grupėje neparodė statistškai reikšmingos sąsajos su chronologiniu amžiumi ($p = 0,105$).

5 lentelė

Chronologinio amžiaus ir epigenetinio laikrodžio modelių regresijų koeficientai kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromu sergančių asmenų grupėse

Modelis	Kontrolinė grupė			Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė			p reikšmė (grupių)
	β	R^2	p reikšmė	β	R^2	p reikšmė	
<i>Horvath</i>	0,801	0,141	< 0,001	0,307	0,043	0,105	0,033
<i>Hannum</i>	0,961	0,217	< 0,001	0,465	0,12	0,006	0,017
<i>PhenoAge</i>	0,42	0,038	0,01	0,878	0,288	< 0,001	0,051
<i>PCGrimAge</i>	0,855	0,469	< 0,001	0,706	0,507	< 0,001	0,168



2 pav. Chronologinio amžiaus ir epigenetinio laikrodžio modelių regresijų palyginimas kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromu sergančių asmenų grupėse

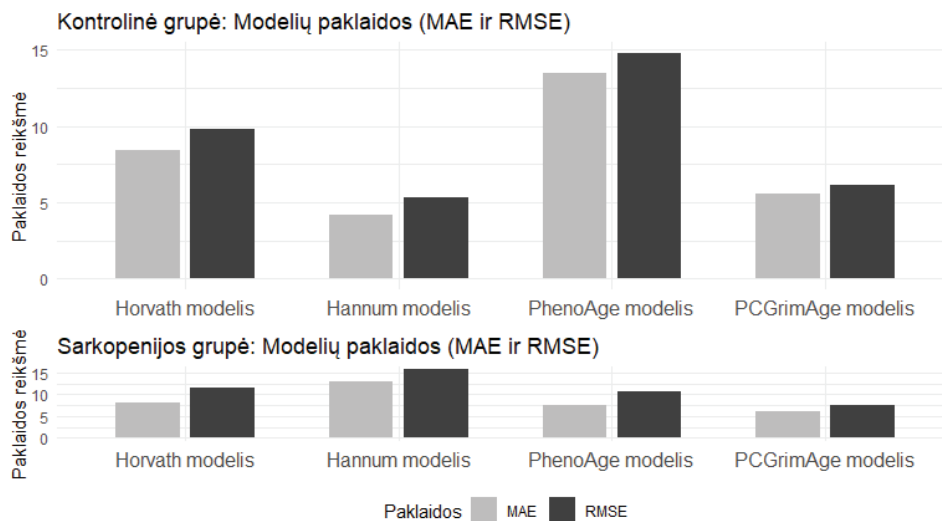
Sąveikos analizė parodė, kad ryšys tarp epigenetinio ir chronologinio amžiaus taikant *Horvath* ($p = 0,033$) ir *Hannum* ($p = 0,017$) modelius skyrėsi tarp grupių, o *PCGrimAge* modeliu reikšmingos sąveikos nenustatyta.

Modelių prognozavimo paklaidų įvertinimas. Epigenetinių laikrodžių tikslumas buvo vertintas naudojant MAE ir RMSE rodiklius (6 lentelė). Kontrolinėje grupėje mažiausios paklaidos nustatytos *Hannum* modelio, o sarkopenijos grupėje – *PCGrimAge* modelio (3 pav.).

6 lentelė

Epigenetinių laikrodžių modelių prognozavimo paklaidos kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromu sergančių asmenų grupėse

Modelis	Kontrolinė grupė			Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupė			p reikšmė
	MAE	RMSE	BIAS	MAE	RMSE	BIAS	
<i>Horvath</i>	8,421	9,825	-7,907	8,084	11,557	-2,826	< 0,001
<i>Hannum</i>	4,185	5,361	-0,225	13,118	15,714	12,703	< 0,001
<i>PhenoAge</i>	13,456	14,806	-13,347	7,581	10,72	4,548	< 0,001
<i>PCGrimAge</i>	5,576	6,121	5,493	6,115	7,584	5,787	0,675



3 pav. Epigenetinių laikrodžių modelių paklaidos kontrolinėje ir sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromu sergančių asmenų grupėse

BIAS analizė parodė sisteminius modelių nuokrypius. *Horvath* (-7,9 m.) ir *PhenoAge* (-13,4 m.) modeliai kontrolinėje grupėje buvo linkę nuvertinti amžių, o *Hannum* modelis sarkopenijos grupėje jį pervertino (+12,7 m.). *PCGrimAge* modelis pasižymėjo stabiliausiu veikimu, nes jo nuokrypis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,675$).

Apibendrinant nustatyta, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio amžiaus pagreitis yra didesnis nei kontrolinėje grupėje, o pagreitintas epigenetinis senėjimas nustatomas dažniau. Visi tirti epigenetiniai laikrodžiai koreliuoja su chronologiniu amžiumi, tačiau jų tikslumas ir stabilumas skiriasi. *PCGrimAge* modelis pasižymėjo didžiausiu stabilumu ir tikslumu abiejose grupėse.

Rezultatų aptarimas

Epigenetiniai laikrodžiai šiandien yra laikomi vienomis pažangiausių biologinio senėjimo vertinimo priemonių, leidžiančių ne tik prognozuoti chronologinį amžių, bet ir atskleisti individualius senėjimo tempo skirtumus (Bernabeu et al., 2023). DNR metilinimo pokyčiai, kaupiami viso gyvenimo metu, suteikia galimybę tiksliai apskaičiuoti epigenetinį amžių ir nustatyti epigenetinio amžiaus pagreitį, kuris atspindi spartesnę arba lėtesnę biologinį senėjimą. Šie rodikliai yra jautrūs tiek vidiniams, tiek išoriniams veiksniams, todėl tampa vertingu biožymeniu tiriant su amžiumi susijusius sveikatos pokyčius.

Skirtingi epigenetinių laikrodžių modeliai – *Horvath*, *Hannum*, *PhenoAge* ir *PCGrimAge* – atspindi

nevienodus senėjimo aspektus. *Horvath* ir *Hannum* laikrodžiai daugiausia yra orientuoti į chronologinio amžiaus prognozavimą, o *PhenoAge* ir *PCGrimAge* modeliai integruoja papildomus fiziologinius ar molekulinis žymenis, todėl geriau prognozuoja ligų riziką, funkcinį pajėgumą ir mirtingumą (Johnson ir Shokhirev, 2025). Šių modelių įvairovė leidžia kompleksiskai vertinti senėjimo procesus ir suteikia galimybę identifikuoti specifinius biologinius pokyčius, susijusius su sveikatos būkle.

Epigenetinio amžiaus pagreitis yra ypač reikšmingas rodiklis, nes jis siejamas su daugybe nepalankių sveikatos baigčių: širdies ir kraujagyslių ligomis, metaboliniais sutrikimais, vėžiu, kognityvinių funkcijų blogėjimu, fizinio pajėgumo mažėjimu ir padidėjusiu mirtingumu (Oblak, van der Zaag, Higgins-Chen, Levine ir Boks, 2021). EAP taip pat gali būti svarbus vertinant sarkopeniją ir išsekimo sindromą – du dažnus senyvo amžiaus asmenų funkcinio nuosmukio reiškinius, kurių biologiniai mechanizmai kol kas nėra iki galo išaiškinti. Epigenetiniai laikrodžiai gali padėti identifikuoti ankstyvus molekulinis pokyčius, susijusius su raumenų masės ir funkcijos praradimu bei bendru organizmo silpnėjimu.

Epigenetinio amžiaus pagreičio ryšys su asmenų sveikatos būkle ir funkcinio pajėgumu vis dažniau yra vertinamas kaip vienas iš pagrindinių biologinio senėjimo rodiklių, leidžiančių įvertinti individualius senėjimo tempo skirtumus. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje epigenetinio amžiaus pagreitis buvo reikšmingai didesnis, o pagreitinto epigenetinio senėjimo dažnis – didesnis nei kontrolinėje grupėje. Tai rodo, kad, esant šioms klinikinėms būklėms, biologinis senėjimas vyksta sparčiau nei atsižvelgiant į chronologinį asmenų amžių. Tačiau šio skirtumo dydis ir statistinis reikšmingumas taip pat priklauso ir nuo naudojamo epigenetinio laikrodžio modelio: *Horvath*, *Hannum* ir *PhenoAge* modeliai parodė reikšmingus tarpgrupinius skirtumus, o taikant *PCGrimAge* modelį skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Tai rodo, kad skirtingi epigenetiniai laikrodžiai nevienodai atspindi biologinio senėjimo procesus šiose klinikinėse grupėse. Mūsų gauti rezultatai atitinka ir literatūroje pateikiamas įžvalgas, kad epigenetiniai laikrodžiai nėra tarpusavyje pakeičiami, nes jie matuoja skirtingus senėjimo aspektus (Johnson ir Shokhirev, 2025). Sisteminių tyrimų duomenimis, epigenetinio amžiaus

pagreičio sąsajos su sveikatos rodikliais priklauso nuo pasirinkto modelio, o skirtingi laikrodžiai gali pateikti nevienareikšmiškus rezultatus (Chervova et al., 2024), tai paaiškina ir mūsų tyrime stebėtus modelių skirtumus.

Vertinant epigenetinio laikrodžio modelių veikimą, buvo nustatyta, kad *PCGrimAge* modelis pasižymėjo didžiausia paaiškinamąja galia ir mažiausiomis prognozavimo paklaidomis abiejose grupėse, tai rodo jo didesnį stabilumą prognozuojant chronologinį amžių. Šie rezultatai atitinka literatūroje aprašytą epigenetinių laikrodžių klasifikaciją, kurioje yra išskiriami pirmos ir antros kartos laikrodžių modeliai. Pirmos kartos laikrodžiai (*Horvath*, *Hannum*) yra labiau orientuoti į chronologinio amžiaus prognozavimą, o antros kartos modeliai (*PhenoAge*, *PCGrimAge*) geriau atspindi su sveikata susijusius biologinius procesus, tačiau gali skirtis savo jautrumu tarpgrupiniams skirtumams (Johnson ir Shokhirev, 2025). Tai paaiškina mūsų tyrime stebėtą situaciją, kai *PCGrimAge* buvo stabilesnis, lyginant su kitais modeliais, bet mažiau jautrus sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo ir kontrolinės grupės skirtumams, o *Horvath*, *Hannum* ir *PhenoAge* modeliai labiau išryškino šiuos skirtumus.

Vertinant ryšį su funkcinio pajėgumu, literatūroje yra pateikiami nevienareikšmiški rezultatai. Nustatyta, kad didesnis epigenetinio amžiaus pagreitis gali būti susijęs su mažesne raumenų jėga ar funkcija, tačiau ne visuose tyrimuose šie EAP ryšiai su funkciniais rodikliais yra reikšmingi (Nunes-Pinto et al., 2025). Tai rodo, kad EAP atspindi tik dalį su funkcinio pajėgumu susijusių biologinių procesų. Atsižvelgiant į tai, mūsų tyrime nustatytas didesnis EAP sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje galima manyti atspindi kompleksinį funkcinį silpnumą, o ne pavienius fizinio pajėgumo rodiklius.

Apibendrinant galima teigti, mūsų gauti rezultatai neprieštarauja literatūroje aprašytiems ryšiams ir dar kartą patvirtina, kad epigenetinio amžiaus pagreitis yra svarbus biologinis rodiklis, siejamas su prastesne sveikatos būkle bei funkcinio silpnumu, įskaitant sarkopeniją ir išsekimo sindromą, tačiau šio ryšio nustatymas ir interpretacija priklauso nuo pasirinkto epigenetinio laikrodžio modelio. Skirtingi modeliai pasižymi nevienodu jautrumu ir tikslumu, todėl jų pasirinkimas turėtų būti grindžiamas konkrečiu tyrimo tikslu. Epigenetiniai laikrodžiai ir epigenetinio amžiaus pagreitis suteikia naujų

galimybių suprasti biologinio senėjimo procesus ir jų ryšį su su amžiumi susijusiais sindromais. Šie biožymenys gali tapti svarbia priemone tiek moksliniuose tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje, padedant anksti identifikuoti rizikos grupes, vertinti intervencijų efektyvumą ir kurti individualizuotas sveikatos priežiūros strategijas senyvo amžiaus asmenims.

Išvados

Sarkopenijos ir (ar) išsekimo sindromo grupėje nustatytas didesnis epigenetinio amžiaus pagreitis rodo spartesnę biologinį senėjimą. Tačiau skirtingi epigenetinio laikrodžio modeliai šiuos pokyčius atspindi nevienodai; *Horvath*, *Hannum* ir *PhenoAge* modeliai pasižymi didesniu jautrumu tarpgrupiniams skirtumams, o *PCGrimAge* modelis pasižymi stabilesniu veikimu tarp tiriamųjų grupių, rodydamas mažesnę jautrumą tarpgrupiniams skirtumams. Šie modelių skirtumai rodo, kad epigenetiniai laikrodžiai nėra tiesiogiai pakeičiami tarpusavyje, o jų pasirinkimas turėtų būti grindžiamas konkrečiu tyrimo tikslu – EAP nustatymu ar patikimu amžiaus prognozavimu vyresnio amžiaus populiacijose.

LITERATŪRA

- Seale, K., Horvath, S., Teschendorff, A., Eynon, N., Voisin, S. (2022). Making sense of the ageing methylome. *Nature Reviews Genetics*, 23(10), 585–605.
- Levine, M. E., Lu, A. T., Quach, A., Chen, B. H., Assimes, T. L., Bandinelli, S., Hou, L., Baccarelli, A. A., Stewart, J. D., Li, Y., Whitsel, E. A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Lohman, K., Liu, Y., Ferrucci, L. ir Horvath, S. (2018). An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging*, 10(4), 573–591.
- Bergsma, T. ir Rogaeva, E. (2020). DNA methylation clocks and their predictive capacity for aging phenotypes and healthspan. *Neuroscience Insights*, 15, 2633105520942221.
- Bernabeu, E., McCartney, D. L., Gadd, D. A., Hillary, R. F., Lu, A. T., Murphy, L., Wrobel, N., Campbell, A., Harris, S. E., Liewald, D., Hayward, C., Sudlow, C., Cox, S. R., Evans, K. L., Horvath, S., McIntosh, A. M., Robinson, M. R., Vallejos, C. A. ir Marioni, R. E. (2023). Refining epigenetic prediction of chronological and biological age. *Genome Medicine*, 15(1), 12.
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), R115.
- Lu, A. T., Quach, A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Raj, K., Hou, L., Baccarelli, A. A., Li, Y., Stewart, J. D., Whitsel, E. A., Assimes, T. L., Ferrucci, L. ir Horvath, S. (2019). DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging*, 11(2), 303–327.
- Johnson, A. A. ir Shokhirev, M. N. (2025). First-generation versus next-generation epigenetic aging clocks: Differences in performance and utility. *Biogerontology*, 26(4), 121.
- Oblak, L., van der Zaag, J., Higgins-Chen, A. T., Levine, M. E. ir Boks, M. P. (2021). A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Research Reviews*, 69, 101348.
- Chervova, O., Panteleeva, K., Chernysheva, E., Widayati, T. A., Baronik, Ž. F., Hrbková, N., Schneider, J. L., Bobak, M., Beck, S. ir Voloshin, V. (2024). Breaking new ground on human health and well-being with epigenetic clocks: A systematic review and meta-analysis of epigenetic age acceleration associations. *Ageing Research Reviews*, 102, 102552.
- Nunes-Pinto, M., Bandeira de Mello, R. G., Pinto, M. N., Moro, C., Vellas, B., Martinez, L. O., Rolland, Y. ir de Souto Barreto, P. (2025). Sarcopenia and the biological determinants of aging: A narrative review from a geroscience perspective. *Ageing Research Reviews*, 103, 102587.

EPIGENETIC CLOCK AND EPIGENETIC AGE ACCELERATION: POSSIBILITIES FOR ASSESSING BIOLOGICAL AGING

Karolina Merkelytė¹, Assoc. Prof. Valentina Ginevičienė^{1, 2}

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

² Education Academy, Vytautas Magnus University, Kaunas, Lithuania

SUMMARY

With the rapidly ageing population, the prevalence of age-related health disorders is increasing, making the assessment of biological ageing increasingly important. Although ageing is most commonly described in terms of chronological age, this indicator does not reflect individual differences in the ageing process. Epigenetic biomarkers, particularly epigenetic clocks based on DNA methylation, allow the estimation of epigenetic age and the calculation of epigenetic age acceleration (EAA), which reflects the rate of biological ageing and is associated with various age-related diseases and a decline in functional capacity. Sarcopenia and frailty syndrome are

common conditions in older adults, associated with an increased risk of disability, hospitalisation, and mortality; however, their underlying biological mechanisms remain insufficiently understood.

The aim of this study was to compare four epigenetic clock models (Horvath, Hannum, PhenoAge, and PCGrimAge) between older adults with and without sarcopenia and/or frailty syndrome, and to evaluate their epigenetic age and epigenetic age acceleration. The study included 235 participants, divided into a sarcopenia and/or frailty syndrome group ($n = 64$) and a control group ($n = 171$). Participants underwent anthropometric, functional, and psychophysiological assessments, and epigenetic age was calculated based on DNA methylation data. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric methods, correlation and regression analyses, as well as model accuracy assessment using MAE, RMSE, and BIAS indicators.

The results showed that epigenetic age values were higher in the sarcopenia and/or frailty syndrome group across all applied models compared to the control group; however, these differences were partly explained by the higher chronological age of the participants in this group. After evaluating epigenetic age acceleration, it was found that EAA values in the control group were close to zero or negative, whereas in the sarcopenia and/or frailty syndrome group they were positive. Statistically significant differences in EAA between groups were observed using the Horvath, Hannum, and PhenoAge models ($p < 0.05$), while no significant differences were found using the PCGrimAge model. The largest between-group difference was observed with the PhenoAge model.

It was also found that accelerated epigenetic ageing ($EAA > 0$) was more frequently observed in the sarcopenia and/or frailty syndrome group. All epigenetic clock models showed statistically significant correlations with chronological age, with the strongest correlation observed for the PCGrimAge model. Regression analysis demonstrated that this model had the highest explanatory power in both groups, while the Hannum model showed a regression coefficient closest to the ideal value in the control group. Model error analysis revealed systematic deviations, whereas the PCGrimAge model demonstrated the most stable performance across groups.

In conclusion, epigenetic age acceleration is higher in the sarcopenia and/or frailty syndrome group, and accelerated epigenetic ageing is observed more frequently compared to the control group. Different epigenetic clocks reflect these changes inconsistently; therefore, their application should be guided by the specific aim of the study.

Keywords: epigenetic age, epigenetic age acceleration, sarcopenia, frailty, epigenetic clocks.