

Сахан В.,

Аспірант (Системний аналіз) кафедри математичних методів системного аналізу НТУУ "КПІ імені Ігоря Сікорського", Київ, Україна, E-mail: vitalii@mawi.band

ДО БІОМАРКЕРІВ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ НА ОСНОВІ ЕКГ

Анотація. Темпи старіння можуть суттєво відрізнятися серед різних індивідів і груп населення. Було зроблено кілька спроб розробити біологічно релевантні біомаркери старіння людини за допомогою молекулярних даних і даних візуалізації. Електрокардіограма (ЕКГ) є одним з найдоступніших клінічних досліджень, які використовують лікарі для перевірки стану здоров'я пацієнтів. Носимі пристрої, які можуть вимірювати ЕКГ на вимогу (часто у формі браслетів чи смарт-годинників, як-от Apple Watch або Mawi Band) або безперервно (нагрудні патчі, як-от iRhythm або Qardio), за останні роки набули великої популярності, пропонуючи доступну та доступну альтернативу іншим біомедичним тестам. Ця підвищена доступність даних надає безпрецедентні можливості не лише для медичної діагностики, але й для дослідження старіння та біотехнології довголіття. У цій роботі досліджується можливість використання електрокардіограми (ЕКГ) і похідних ознак як біомаркера старіння. Наш внесок подвійний. По-перше, ми зібрали повний набір даних із двох різних джерел: 24-годинних записів холтерівської кардіографії приблизно 1000 осіб і 5-хвилинних записів кардіографів, що носяться, 500 осіб. По-друге, ми визначили кілька потенційних біомаркерів старіння, включаючи довірчі характеристики необробленого сигналу ЕКГ (варіабельність сегмента QT), характеристики варіабельності серцевого ритму (вимірювання у часовій області, включаючи стандартне відхилення NN-інтервалів (SDNN) і такі показники в частотній області, як потужності діапазонів низької частоти (LF) і високої частоти (HF), які демонструють високі кореляції з хронологічним віком. Подальша перевірка показала, що більшість із цих функцій залишаються важливими як для довгострокових записів із медичних кардіографів, так і для короткочасних записів із переносних пристроїв. Ці результати свідчать про зростаючий потенціал поєднання переносних датчиків і технологій машинного навчання для безперервного моніторингу ризиків для здоров'я з зворотним зв'язком у режимі реального часу для постачальників послуг страхування життя та здоров'я, охорони здоров'я та оздоровлення.

Ключові слова: старіння, ЕКГ, біомаркер

ВСТУП. фізіологічні параметри демонструють значну кореляцію з віком людини. Нещодавні дослідження в цьому напрямку були проведені експериментами з метилюванням ДНК [1], експресією генів [2], протеомом плазми [3] та подібними даними, які на даний момент відносно важко отримати (як з точки зору ціни, так і з точки зору процесу). У цьому дослідженні ми прагнемо розробити набір біомаркерів старіння з більш доступного джерела даних. Ми обрали серце людини як джерело, тому що збір ЕКГ є неінвазивною та відносно дешевою процедурою. Крім того, із зростаючою популярністю трекерів пульсу та переносних моніторів ЕКГ вони можуть бути дуже доступними для широких мас. Отримані біомаркери можуть бути використані для кількох цілей, зокрема для оцінки динаміки старіння в різних популяціях, клінічних випробувань, розробки та тестування ліків.

Існує кілька пов'язаних робіт, які демонструють потенціал використання ЕКГ як джерела біомаркера старіння [4], [5]. Більшість із них показує, що параметри, пов'язані з варіабельністю серцевого ритму (BCR), щонайбільше корелюють з віком, а саме SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF (низькочастотні та високочастотні) та інші.

Невелика частина робіт демонструє кореляцію фідучіальних ознак ЕКГ, таких як варіабельність інтервалу QT [7], депресія зубця ST [8] та інші, з хронологічними

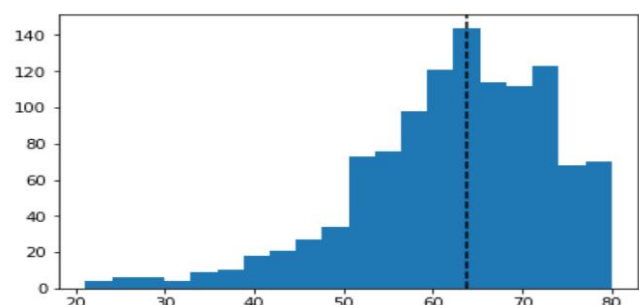


Рис. 1: Розподіл віку в наборі даних

вік. Існують також дослідження з багатообіцяючими підходами, заснованими на підходах теорії інформації, зокрема, аналізі флуктуації ентропії або детрендованого аналізу (DFA), див. [6], витягнутого з часових рядів RR-інтервалів.

Численні фізіологічні параметри демонструють значну кореляцію з віком людини.

Нещодавні дослідження в цьому напрямку були проведені експериментами з метилуванням ДНК [1], експресією генів [2], протеомом плазми [3] та подібними даними, які на даний момент відносно важко отримати (як з точки зору ціни, так і з точки зору процесу). У цьому дослідженні ми прагнемо розробити набір біомаркерів старіння з більш доступного джерела даних. Ми обрали серце людини як джерело, оскільки збір ЕКГ є неінвазивною та відносно дешевою процедурою. Крім того, із зростаючою популярністю трекерів пульсу та переносних моніторів ЕКГ вони можуть бути дуже доступними для широких мас. Отримані біомаркери можуть бути використані для кількох цілей, зокрема для оцінки динаміки старіння в різних популяціях, клінічних випробувань, розробки та тестування ліків.

Існує декілька пов'язаних робіт, які демонструють потенціал використання ЕКГ як джерела біомаркера старіння (див. [4], [5]). Більшість із них показує, що параметри, пов'язані з варіабельністю серцевого ритму (BCR), зокрема, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF (низька та висока частота) та інші.

Невелика кількість робіт демонструє кореляцію фідуціальних ознак ЕКГ, таких як варіабельність інтервалу QT [7], депресія зубця ST [8] та інші, з хронологічним віком. Існують також дослідження з багатообіцяючими підходами, заснованими на підходах теорії інформації, зокрема, аналізі флуктуації ентропії або детрендованого аналізу (DFA) (див. [6]), витягнутого з часових рядів RR-інтервалів.

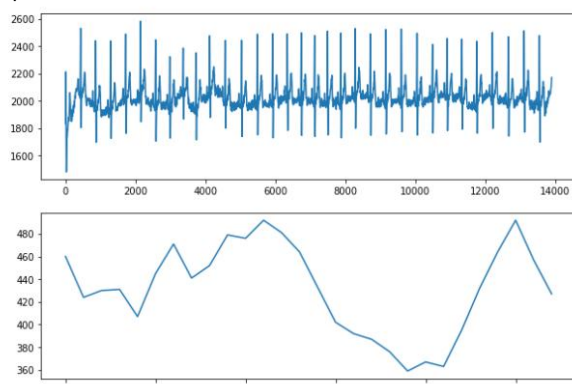


Рис. 2: Приклад ЕКГ і відповідної довжини інтервалів RR

Проте більшість з них не мають достатньо учасників для практичних експериментів або використовують довгострокові записи ЕКГ, які не завжди доступні. Навпаки, у цій роботі ми зібрали великомасштабний набір даних із понад 1000 осіб і показали кілька експериментів, використовуючи як довгострокові, так і короточасні записи, виміряні з різними частотами.

Ця стаття організована таким чином: спочатку ми опишемо набір даних, який використовується для аналізу, осіб у ньому, витягнуті характеристики ЕКГ і те, як вони співвідносяться з хронологічним віком. Далі ми опишемо експеримент моделювання, схему перевірки та чисельні результати. Потім ми обговоримо отримані результати і, наприкінці, покажемо можливості для практичного використання цієї роботи та подальших удосконалень.

Матеріали та методи. У цьому розділі ми описуємо набір даних і методи, які ми використовували для цього дослідження, його походження, статистичні властивості разом з особливостями ЕКГ та їх кореляції з вік, отриманий із необробленого сигналу ЕКГ.

Наша досліджувана популяція спочатку складається з людей, які вимірювали свої кардіограми за призначенням лікаря або з метою профілактичної діагностики в одному з медичних закладів Києва, Україна. Записи ЕКГ вимірювали за допомогою стандартного холтерівського кардіографа протягом 24 годин, поки досліджувані пацієнти поводитися так, як вони звикли.

Оскільки лікарі призначають холтерівське моніторування лише тим віковим групам, які знаходяться в групі потенційного ризику різних захворювань серця, початковий набір даних складається з осіб, хронологічний вік яких зміщений у бік вищих значень. Дивіться малюнок 1 для детальної гістограми початкового набору даних.

Крім того, нам потрібно було відфільтрувати наш набір даних від осіб із патологіями серця, які з'являються з віком. Ми робимо це, щоб уникнути ситуації, коли витягнуті змінні з сигналу ЕКГ корелюють не з реальним віком людини, а з захворюваннями. Таким чином наші моделі будуть оцінювати не тільки біологічний вік серця, але й наявність чи відсутність певних захворювань, а саме перенесених інсультів, різного роду аритмій, ішемії та ін.

Необроблений сигнал ЕКГ було отримано з холтерівських кардіографів, які мають частоту дискретизації 200 Гц і

вимірювалися протягом 24 годин. Після цього ми витягли функції, детально описані в таблиці 1 далі. По-перше, існує група змінних, отриманих на основі аналізу часової області інтервалів RR:

1. SDNN-стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів RR. Вважається таким, що відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу.
2. RMMSD – квадратний корінь із суми різниць у серії кардіоінтервалів. Вважається, що відображає діяльність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції.
3. Частота серцевих скорочень – це швидкість серцебиття, яка вимірюється кількістю скорочень (ударів) серця за хвилину (ударів на хвилину).
4. pNN50 – частка пар послідовних NN, які відрізняються більш ніж на 50 мс, поділена на загальну кількість NN. Є показником ступеня переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною.
5. MxDMn – Різниця між максимальне і мінімальне значення кардіоінтервалів. Вважалося, що він представляє максимальну амплітуду регуляторних впливів.
6. SI-Stress-index, розроблений професором Романом М. Баєвським. Являє собою ступінь напруженості регуляторних систем (ступінь переважання активності центральних регуляторних механізмів над автономними), детальніше див. [13].

Крім того, є функції, засновані на аналізі частотної області:

1. Загальна потужність – загальна потужність спектру ВСР. Вважається, що представляє загальний абсолютний рівень активності регуляторних систем.
2. ВЧ потужність - Спектри потужності у високочастотному діапазоні (0,15 - 0,40 Гц). Показує відносний рівень активності парасимпатичної регуляції.
3. Потужність НЧ - Спектри потужності в діапазоні низьких частот (0,04 - 0,15 Гц). Показує відносний рівень активності симпатичного рівня регуляції.
4. Потужність VLF - Спектри потужності в діапазоні дуже низьких частот (менше 0,04 Гц).
5. LF/HF - співвідношення НЧ/ВЧ. Вважається, що характеризує вегетативний баланс між симпатією та парасимпатією та відображає відносну активність підкіркового симпатичного нервового центру.
6. LFnu – Нормалізоване значення LF, розраховане як

$$HF/(VHF+HF)$$

7. HFnu - Нормалізоване значення HF, розраховане як $HF/(HF+LF)$

Нарешті, є також група інших функцій:

1. CC0 - Кількість зсувів автокореляційної функції до моменту, коли значення коефіцієнта кореляції стане менше нуля. Відображає ступінь активності центрального контуру регуляції.
2. CC1 - Значення першого коефіцієнта автокореляційна функція. Вважається, що представляє ступінь активності автономного контуру регуляції.
3. SD1 - індекс RR-інтервалу Пуанкаре - стандартне відхилення відстані кожної точки від осі $y=x$. Визначає ширину еліпса графіка Пуанкаре інтервалу RR. SD1 вимірює короткострокову ВСР у мс.
4. SD2 – індекс графіка Пуанкаре інтервалу RR – стандартне відхилення кожної точки від $y=x$ (середній інтервал RR). Визначає довжину еліпса графіка Пуанкаре інтервалу RR. SD2 вимірює короткострокову та довготривалу ВСР у мс та корелює з потужністю НЧ.
5. SD1/SD2 - співвідношення SD1 до SD2. Вимірює непередбачуваність часових рядів RR, може використовуватися для вимірювання вегетативного балансу. SD1/SD2 корелює зі співвідношенням LF/HF.
6. Кількість артефактів - кількість артефактів виявлено в записі.

Важливо також відзначити, що конкретних даних щодо смертності пацієнтів не було. Звичайно, додаткові клінічні та біологічні дані знадобляться в майбутніх експериментах для більш точної розробки біомаркерів серця.

У цьому розділі ми показуємо, як на основі виділених ознак із необроблених 24-годинних ЕКГ ми будемо експерименти з прогнозування віку людей у різних умовах:

довгострокові або короточасні записи. Потім ми опишемо алгоритми, які ми використовували для схем прогнозування та оцінки.

Оскільки ми витягували характеристики як із повного 24-годинного запису, так і з 5-хвилинних послідовностей, нас цікавлять три реалістичні експерименти. Перший пов'язаний із ситуацією, коли ми хочемо спрогнозувати вік людини на основі 24 годин холтерівського моніторингу. У цьому випадку ми можемо використовувати всі витягнуті функції

Таблиця 1. Максимальне абсолютне значення кожної ознаки в

Це мій один великий стіл

Особливість	24 години	Середній короткий умови	Стандартний короткий умови
CC!	-0,25 -0,38	0,12	
HystAmo	0,15	0,10	0,14
HystMo	0,15	0,13	-0,06
MxDmN	0,03	0,14	0,08
PARS	0,06	0,35	0,07
SD1/SD2	0,22	0,03	0,03
Індекс стресу	0,04	0,08	0,09
Артефакт	0,09	0,10	0,03
ВЧ потужність	0,21	0,22	0,15
HF ню	0,39	-0,09 -0,09	
потужність НЧ	0,10	0,10	0,08
LF nu	-0,38 -0,44	-0,13	
НЧ/ВЧ	-0,37 -0,40	-0,38	
ЧСС	-0,17 -0,13	-0,22	
RMMSD	0,23	0,23	0,13
pNN50	0,21	0,20	0,03
SDNN	0,01	0,14	0,05
Загальна потужність	0,16	0,17	0,10
VLF HF	-0,23 -0,16	0,02	
Потужність VLF	-0,10 -0,12	-0,12	
Експонента Херста		-0,11	-

об'єднані. Друге налаштування призначене для імітації ситуації, коли людина робить лише кілька короткочасних записів протягом одного дня, і ми хочемо передбачити вік на основі них. Останнє налаштування полягає у використанні одного короткочасного запису для тих же цілей.

З точки зору обробки даних, спочатку ми перевірили кореляції всіх ознак, описаних у розділі 2, із хронологічним віком особи, щоб вибрати потенційних кандидатів для біомаркерів. Усі вони наведені в таблиці 1, і найбільш корельованими характеристиками (як негативно, так і позитивно) є LFn_u та LF/HF як за 24 години, так і за короткий термін, середнє значення записів (позитивно корельоване) та RMSSD, HF_{nu} (негативно).

Перед застосуванням алгоритму, який вивчає дані, вхідні зразки необхідно підготувати належним чином, **тобто нормалізувати або масштабувати**, щоб задовольнити певний діапазон або розподіл. У цій роботі ми порівнювали шкалу min-max, масштабування max-abs, нормалізацію та шкалу z-показника та вибрали масштабування max-abs як те, що має найбільшу ефективність з точки зору подальших пояснень метрик. Цей оцінювач масштабує та перекладає кожну функцію окремо таким чином, що

максимальне абсолютне значення кожної ознаки в навчальному наборі становитиме 1,0. Він не зміщує/центрує дані, і, таким чином, не знищує жодної розрідженості. До виходу було застосовано логарифмічне перетворення, а потім відновлено операцією піднесення до степеня.

Щоб перевірити продуктивність алгоритму прогнозування віку, нам потрібно розділити набір даних на набори для навчання та тестування та використовувати перший для підгонки моделі, а другий для відстеження продуктивності.

Ми використали добре відому перехресну перевірку схемою з 10 згортками та після усереднення результатів, щоб побачити середню продуктивність та її статистичну значущість. В якості основних показників ефективності було обрано R² і середню абсолютну похибку (MAE). R² показує загальну кореляцію прогнозу з реальним віком і має бути ближче до 1,0, а MAE представляє помилку в термінах самого прогнозу віку.

Щоб візуалізувати набір даних і отримати інтуїцію щодо можливих викидів, типів кластерів і залежностей ми використали аналіз головних компонентів (PCA) і t-SNE.

див. [9], проекція на 2D простір. Якщо якась сильна

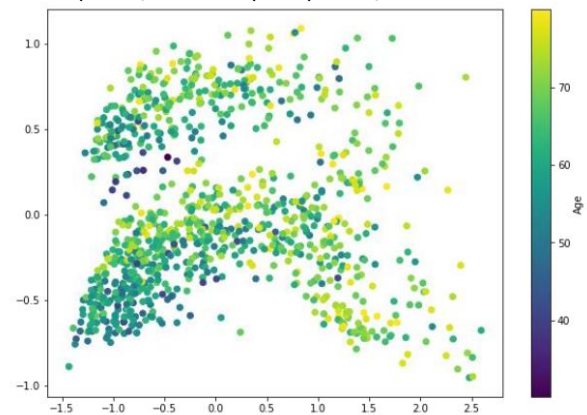


Рис. 3: PCA проекція всіх функцій

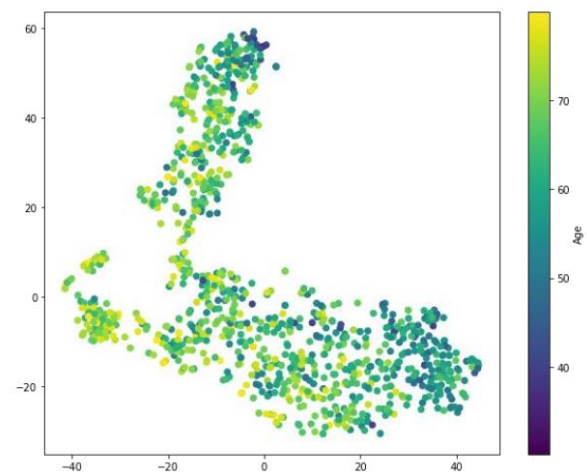


Рис. 4: t-SNE проекція всіх функцій

наявні лінійні залежності, вони будуть показані на графіку PCA. Кластери та викиди зазвичай дуже добре пояснюються вбудовуванням t-SNE. Як видно з малюнків X і Y, сильної лінійної залежності немає, але деякі кластери (змішаного віку) присутні, тому ми можемо припустити, що сильно регуляризована лінійна модель або нелінійні оцінки будуть корисними в цьому випадку.

У цьому підрозділі ми коротко опишемо регресійні моделі, використані в цій роботі, мотивацію вибору та основні характеристики.

У машинному навчанні k-регресія найближчих сусідів (kNN), докладніше див. [10], є непараметричною моделлю, яку можна використовувати як для класифікації, так і для регресії. Вік прогнозується локальною інтерполяцією цілей, пов'язаних з k найближчими сусідами в навчальному наборі. Ми можемо розглядати наш набір даних як набір пар $\{(X_i, Y_i)\}_{i=1 \dots N}$, де X_i — i-та індивідуальна характеристика ЕКГ, а Y_i — її вік. Враховуючи відстань у просторі $\{X_i\}$ і член цього простору X_j , ми можемо передбачити вік для нього як такого Y_j з $\{(X_i, Y_i)\}_{i=1 \dots N}$, де відстань між X_i і Y_j є найменшою. Ви можете знайти більше деталей про регресію kNN у X.

Цей алгоритм має кілька недоліків, наприклад, необхідність зберігати весь набір даних, але його легко реалізувати та він є нелінійним, що є нашим основним припущенням на основі візуалізації даних на малюнках 3 та 4.

Лінійне припущення все ще може бути справедливим, як показано в кількох згаданих вище роботах. Тоді графіки PCA та t-SNE можна пояснити за допомогою надлишкових функцій у наборі даних, які слід скоротити або врахувати з меншою вагою. Це можна зробити за допомогою регуляризації, і одним із способів це зробити є хребтова регресія (див. [11]). Ми покладаємося на байєсівську версію алгоритму (див. [12] для отримання додаткової інформації), де ми повинні вивчити передбачуваний розподіл з даних, щоб передбачити вік.

Хребтова регресія мінімізує квадратичну помилку регулюючи норму параметрів:

$$J(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (y_i - \theta^T x_i)^2 + \frac{\lambda}{2} \|\theta\|^2, \quad (1)$$

де $J(\theta)$ — функція втрат, у нашому випадку середньоквадратична помилка (MSE), θ — набір параметрів лінійної моделі, x_i — i-та індивідуальна ознака ЕКГ та y_i — її вік, λ — параметр регуляризації

що в нашому випадку впливає з самого набору даних.

Оскільки основною гіпотезою про залежність між ознаками та віком є те, що вона нелінійна, для неї потрібна відповідна модель. Існує кілька сімейств моделей, призначених для моделювання нелінійних даних, а саме поліноміальних моделей, нейронних мереж, SVM з різними ядрами та машин підвищення градієнта. Ми вибрали останні, тому що вони менше схильні до переобладнання та добре працюють із наборами даних, які складаються з численних ознак різних типів (категорійних і числових).

Ідея регресії з посиленням градієнта, докладніше див. [14], полягає в навчанні ансамблю так званих «слабких учнів», які навчаються поетапно. На кожному етапі m , $1 < m < M$, новий член ансамблю спочатку розглядається як слабка модель, яка передбачає середнє значення з набору даних. Його покращено шляхом градієнтного спуску під час оптимізації функції втрат, див. докладніше в [14].

Результати. У цьому розділі пояснюється продуктивність навчених алгоритмів у різних експериментальних налаштуваннях. У таблиці 3 наведені результати прогнозування віку за ознаками, розрахованими за 24 години, середніми значеннями 6 короткочасних 5-хвилинних записів і відповідними стандартними відхиленнями. Ми бачимо, що регресія з посиленням градієнта працює досить добре з помилкою MAE, близькою до 5 і високою точністю. У таблиці 4 показано, як моделюється вік на основі середніх значень 6 короткочасних 5 хвилин записи та відповідні стандартні відхилення. Як і очікувалося, середня продуктивність трохи впала, але незначно. Це підтверджує нашу початкову гіпотезу, що оцінку віку можна зробити за допомогою кількох короткочасних вимірювань протягом дня.

Нарешті, ми надаємо результати регресії віку до основного набору ознак з одного короткочасного запису. Дуже низький і показує, що прогнози недалеко від прогнозування середнього значення віку з навчального набору.

Ми також дослідили, які особливості є найважливішими для алгоритму регресії, щоб зрозуміти найефективніші біомаркери старіння. Ми витягли їх із регресійної моделі градієнтного підсилення як один

Таблиця 2

Результати регресії за 24 години			
	Підсилення градієнта Байєсовського хребта найближчих сусідів		
MAE 5,86 ± 0,64	5,47 ± 0,48 5,16 ± 0,41		
2	0,31 ± 0,07	0,39 ± 0,04	0,41 ± 0,03

Таблиця 3

Результати регресії кількох короткострокових ознак			
	Підсилення градієнта Байєсовського хребта найближчих сусідів		
MAE 7,3 ± 0,54	7,21 ± 0,78 6,97 ± 0,68		
2	0,28 ± 0,03	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,02

що показали найкращі результати. Ми використали модель з першого експерименту, яка враховує всі особливості як з 24-годинного, так і з короткочасного запису. Результати представлені на рис. 5. Як ми бачимо, топ-5 продуктивних характеристик — це середнє значення LF/HF короткочасних записів, стандартне відхилення MxDMn короткочасних записів, стандартне відхилення HystAmo короткочасних записів, середнє значення HF короткочасних записів і стандартне відхилення артефакту короткочасних записів. Це підтверджує гіпотезу про доцільність застосування короткочасних записів для визначення біологічного віку за допомогою ЕКГ.

Крім того, ми провели експеримент зі зміною цільової функції від регресії до класифікації за віковими групами, кожен у діапазоні 10 років, щоб перевірити, як функції з нашого набору даних можуть передбачити різкі зміни у віковій групі. Зрештою, це можна сформулювати як 6-класну класифікацію, де з 10-

за допомогою схеми перехресної перевірки ми могли отримати 55 ± 0,71% точності.

Висновки. У цій роботі ми досліджували ЕКГ як джерело біомаркерів старіння. Із зростанням популярності переносних пристроїв, які можуть вимірювати ЕКГ у першому відведенні, це може стати доступним і зручним способом відстеження біологічного віку серця та біологічного віку самої людини. Ми збрали та попередньо обробили набір даних понад 1000 здорових людей, склавши 3 експерименти, метою яких є моделювання ситуації, коли ми прогнозуємо вік на основі 24-годинного безперервного запису, кількох коротких, 5-хвилинних, записів на день і одного короткого запису відповідно. Ми маємо

порівняли 3 різні алгоритмічні підходи, а саме підхід на основі подібності найближчих сусідів, регресію Байєса та регресію на основі посилення градієнта. Вже відомий результат того, що ми можемо передбачити біологічний вік серця за повним 24-годинним записом ЕКГ, але ми також показали, що, зробивши пару короткочасних записів протягом дня, ми можемо оцінити це значення з прийнятною втратою точності.

Таблиця 4

Результати регресії окремих короткочасних ознак			
	Найближчі байєсовські градієнти	Хребет	сусіди
MAE 11,03 ± 1,2 10,9 ± 0,98 10,3 ± 0,9			
2	0,05 ± 0,11 0,07 ± 0,2	0,8 ± 0,12	

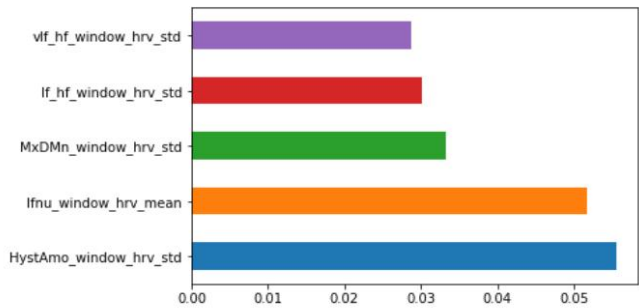


Рис. 5: Важливість функції від регресії посилення градієнта

Це дослідження показує простір для послідовної роботи як з практичної, так і з теоретичної точки зору. По-перше, його можна використовувати для дослідження ліків і для того, щоб побачити, як нові ліки впливають на старіння серця. По-друге, необхідні подальші експерименти з комбінуванням різних джерел даних із носимих пристроїв, наприклад даних на основі акселерометра. І останнє, але не менш важливе, з теоретичної точки зору слід розробити кращі алгоритми регресії, які враховують більш складні вікові розподіли та нові особливості

також розроблені.

Список літератури.

1. Хорват С. Вік метилювання ДНК типів людини. тканини та клітини Genome Biol. 2013;14(10):R115.
2. Клітини та опитування: чи слід включати біологічні заходи в дослідження соціальних наук? Комітет з народонаселення Національної дослідницької ради (США); Finch CE, Vaupel JW, Kinsella K, редактори. Вашингтон (округ Колумбія): National Academies Press (США); 2001 рік.
3. Тосіко Танака та ін., Протеомна ознака віку плазми у здорових людей. 2018 жовт.; 17(5): e12799. Опубліковано 11 липня 2018 р. doi: 10.1111/ace.12799
4. Віто Старк, Манджа Лебан та ін., Чи можна передбачити функціональний серцевий вік за допомогою ЕКГ у нормальної здорової популяції?
5. Девід Блох, Ілія Стамблер, Використання теорії інформації для оцінки біомаркерів старіння та фізіологічного віку. Механізми старіння та розвитку, том 163, квітень 2017 р., сторінки 23-29.
6. Наталя Боцва та ін., Предиктори старіння на основі аналізу варіабельності серцевого ритму PACE, том 40, випуск 11, листопад 2017 р., сторінки 1269-1278
7. Simon W Rabkin, Xin-Bo Justin Cheng, Детальний аналіз впливу віку на інтервал QT J Geriatr Cardiol. вересень 2016 р.; 13 (9): 740748.
8. Марсело Франкен, Аміт Нуссбахер, Інфаркт міокарда з підвищенням ST у людей похилого віку J Geriatr Cardiol. Червень 2012 р.; 9(2): 108114.
9. LJP van der Maaten. Прискорення t-SNE за допомогою алгоритмів на основі дерева. Journal of Machine Learning Research 15 (Oct):3221-3245, 2014.
10. Альтман Н. С. (1992). «Введення в ядро та непараметричну регресію найближчих сусідів». Американський статистик. 46 (3): 175185.
11. Розділ 3.3 у Крістофер М. Бішоп: Розпізнавання образів і машинне навчання, 2006 р.
12. Девід Дж. Маккей, Байєсова інтерполяція, подана до нейрообчислень як оглядова стаття, 18 травня 1991 р.
13. Роман . Баєвський, Анна Григорівна Чернікова, Аналіз варіабельності серцевого ритму: фізіологічні основи та основні методи DOI: 10.12710/кардіометрія.2017.10.6676
14. Фрідман, Дж. Х. (лютий 1999 р.).»GreedyFunction Approximation: A Gradient Boosting Machine“
15. <https://medlineplus.gov/ency/article/003877.htm>
16. <https://mawi.band>
17. <https://www.apple.com/apple-watch-series-4/health/>
18. <https://www.irhythmtech.com/>
19. <https://www.getqardio.com/>