

Заявка на выполнение новой научно-исследовательской работы в рамках государственного задания

Тема научного исследования

Определение информативных биомаркеров раннего сердечно-сосудистого старения и создание диагностических панелей для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Актуальность исследования (10-15 строк)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смертности и бремени инвалидизации как во всем мире, так и в России. Важность и актуальность своевременного выявления и профилактики ССЗ не оставляет сомнений. Являясь заболеваниями, ассоциированными с возрастом, ССЗ рассматриваются как одно из явных проявлений патологического старения организма, а состояние сердечно-сосудистой системы отражает т.н. «биологический» возраст человека. Эффективная ранняя профилактика подразумевает определение мишеней для воздействия, а также маркеров, которые будут отражать скорость старения сердечно-сосудистой системы и позволят оценивать эффективность проводимых мероприятий. Для решения подобной задачи построения алгоритмов профилактики сердечно-сосудистого старения планируется провести комплексное изучение ряда клинических, генетических и метагеномных маркеров старения у подростков и их матерей.

Научная платформа

Профилактическая среда

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Обособленное структурное подразделение "Российский геронтологический научно-клинический центр".
Директор - профессор, д.м.н. О.Н. Ткачева
ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Руководитель проекта - профессор, д.м.н. Школьников Мария Александровна

Ключевые слова¹

Маркеры старения, биологический возраст, персонализированная медицина, диагностическая панель определения биологического возраста, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый возраст

Цель проекта

Определение информативных биомаркеров раннего сердечно-сосудистого старения, создание на их основе диагностической панели для раннего персонализированного выявления групп высокого кардиоваскулярного риска

Задачи проекта

1. Анализ современных биомаркеров старения (клинических, функциональных, биохимических, генетических, метагеномных) у подростков и их матерей, поиск взаимосвязей между изучаемыми маркерами у детей и матерей

¹ Ключевые слова (4-8 слов) выражают основное смысловое содержание научного проекта. Должны отражать научную дисциплину, тему, цель, объект исследования.

2. Анализ современных биомаркеров старения (клинических, функциональных, биохимических, генетических, метагеномных) у подростков в зависимости от течения беременности у матери, их перинатального анамнеза и характеристик развития до момента обследования.
3. Проспективное изучение динамики маркеров, потенциально отражающих старение сердечно-сосудистой системы, у матерей и детей и определение предикторов скорости их изменения
4. С использованием классических статистических методов и современных методов анализа больших баз информации (методов машинного обучения), а также методов статистической физики разработать панели биомаркеров для
 - прогнозирования скорости изменения параметров, потенциально отражающих старение сердечно-сосудистой системы, у детей и матерей,
 - выявления риска ускоренного сердечно-сосудистого старения,
 - определения оптимального алгоритма программы персонифицированного скрининга лиц молодого возраста для выявления рисков ускоренного сердечно-сосудистого старения с целью выделения приоритетных групп первичной профилактики

Ожидаемые результаты проекта

В результате проведения данного исследования будут определены наиболее значимые предикторы и маркеры скорости старения сердечно-сосудистой системы; построены модели для прогнозирования рисков высокой скорости изменения параметров, потенциально отражающих старение сердечно-сосудистой системы у детей и матерей, определения оптимального алгоритма программы скрининга лиц молодого возраста для выявления ускоренного сердечно-сосудистого старения с целью выделения приоритетных групп первичной профилактики. Также будет подготовлена база данных современных биомаркеров и апробированы современные методы анализа для проведения полномасштабного исследования, соответствующего уровню эпидемиологических международных исследований для создания скрининговых шкал определения рисков развития ССЗ.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Данное исследование поможет провести оценку современных биомаркеров сердечно-сосудистого старения в еще не исследованной в этом отношении популяции – жителей г. Москвы, в результате чего будут созданы диагностические панели для определения факторов риска ускоренного сердечно-сосудистого старения, прогнозирования скорости сердечно-сосудистого старения. Панели могут применяться в практике врачей-клиницистов различных специальностей, педиатров, терапевтов, врачей узких специальностей, а также врачей профилактических отделений – для первичной и вторичной профилактики, контроля эффективности профилактических мероприятий.

Описание научного исследования

Проект направлен на решение ряда сложных научно-медицинских проблем и носит комплексный характер. Для обеспечения достижения сформулированной цели и оптимального решения всех поставленных задач применен программно-целевой подход, обеспечивающий системное решение задачи своевременной профилактики возраст-ассоциированных заболеваний. Для проведения пилотного исследования планируется провести скрининг 600 человек (300 детей и их родителей), проживающих на территории Москвы не менее четырех лет. По результатам скрининга будут включены 200 подростков в возрасте 15-17 лет и их матери 35-50 лет, повторное наблюдение состоится через два года. Всем участникам будет проведен полный спектр основных исследований, перечисленных далее. Помимо привычных и достаточно изученных маркеров состояния сердечно-сосудистой системы на основании полученных данных будет подготовлена и проанализирована база данных современных маркеров старения сердечно-сосудистой

системы, а также для 150 подростков и их матерей проведено полноэкзномное секвенирование, после чего будет произведена обработка полученных данных с использованием классических статистических методов, современных методов машинного обучения и компьютерного моделирования, а также методов статистической физики.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

Решить указанные задачи предполагается путем реализации ряда связанных между собой этапов:

Этап 1. Скрининг для отбора практически здоровых подростков обоих полов 16-17 лет, европеоидной расы, не от смешанных браков, и их матерей, проживающих в Москве или Московской области в течение не менее 4 лет, не планирующие изменять регион жительства в ближайшие 3 года.

Критерии исключения:

Диспансерный учет по поводу любых хронических заболеваний для подростков
Морбидное ожирение (ИМТ более 40 кг/м²)

Врожденные и приобретенные пороки сердечно-сосудистой системы, в том числе, после оперативного лечения

Клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости, постоянные искусственные водители ритма

Кардиомиопатии, наличие выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ с признаками гипертрофической кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия с хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса < 50%

Операции реваскуляризации миокарда и сосудов (для матерей)

Заболевания легких, включая пороки развития, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких

Известная семейная гиперхолестеринемия

Системные и аутоиммунные заболевания в анамнезе (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит и т.д.)

Заболевания желудочно-кишечного тракта (гиперфагия, гепатит В, гепатит С, целиакия, синдром малабсорбции, цирроз печени любой этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения).

Инфекция ВИЧ

Эндокринные заболевания в анамнезе, включая сахарный диабет 1 типа

Известный туберкулез (в том числе, успешно леченный)

Острые инфекционные заболевания в течение 3 мес до включения

Печеночная недостаточность (повышение уровня печеночных трансаминаз выше 3N, билирубина выше 2N).

Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Онкологические заболевания, в том числе в анамнезе.

Анемии с уровнем гемоглобина <110 г/л

Психические заболевания, которые ограничивают адекватное сотрудничество.

Диагностированная лактазная непереносимость.

Диагностированная аллергическая реакция любого типа.

Беременность, период лактации.

Регулярный прием любых препаратов для подростков

Отказ от участия в исследовании.

Скрининг будет включать:

Беседа с подростком и матерью, сбор анамнеза, изучение медицинской документации, общий анализ крови и мочи, биохимического анализа крови, проведение ЭХО-КГ, ЭКГ, спирометрия.

Физическое исследование: измерение АД (сидя, после 5-минутного отдыха, на правой

руке трехкратно с вычислением среднего из последних двух измерений), измерение массы тела, роста, подсчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), определение окружности талии и бедер.

Тест на беременность (тест-полоска) для матерей и подростков женского пола (по показаниям)

Этап 2. Основные методы обследования

По результатам скрининга в исследование будут включены пациенты, соответствующие критериям включения, подписавшие информированное согласие. Будут проведены основные методы обследования:

Тщательный сбор анамнеза, в том числе перинатального.

Анализ диеты с использованием стандартизированных опросников

Инструментальные методы обследования:

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, наличия и структуры атеросклеротических бляшек, параметров их растяжимости

Определение скорости распространения пульсовой волны, параметров контурного анализа центральной пульсовой волны АД с определением уровня центрального систолического и пульсового АД, времени отраженной волны, индекса аугментации, индекса амплификации пульсового давления, индекса субэндокардиальной жизнеспособности миокарда.

Определение сосудистого возраста на основании анализа центральной и периферической пульсовых волн

Эхокардиографическое исследование с применением тканевого доплеровского исследования и методики "слежения за пятном" для определения состояния корня аорты, размеров и объемов камер сердца, толщины стенок желудочков, индекса массы миокарда левого желудочка, относительной толщины стенок левого желудочка, оценки левожелудочково-артериального взаимодействия на основании расчета артериального и желудочкового эластансов, исследования диастолической функции левого и правого желудочков, систолической функции левого и правого желудочков, биомеханики сокращения желудочков и предсердий

Тредмил тест/велэргометрия

Лабораторные методы исследования:

Оценка липидного спектра: определение содержания ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (ферментативным фотометрическим методом), аполиппротеинов – апоА1, апоВ.

Оценка метаболизма глюкозы: определение уровня гликированного гемоглобина (иммунотурбодиметрическим методом).

Оценка функционального состояния почек: определение в сыворотке крови уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты (ферментативным фотометрическим методом), расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ

Оценка состояния РААС: определение уровней ренина, альдостерона.

Оценка биологии теломер: определение длины теломер в лейкоцитах на геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

Полноэкзомное секвенирование (для 150 подростков и их матерей)

Оценка состава микробиоты кишечника: 16sРНК секвенирование метагенома.

Анализ качественного и количественного состава метаболома (спектроскопия ядерного магнитного резонанса).

Всем участникам исследования и их матерям будет проведена оценка выраженности хронического стресса: психологическое тестирование, исследование вегетативной нервной системы (анкетирование, а также упомянутые выше лабораторные анализы)

Этап 3: Повторное обследование детей и их матерей через два года.

Физическое исследование

Инструментальные методы обследования:

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, наличия и структуры атеросклеротических бляшек, параметров их растяжимости

Определение скорости распространения пульсовой волны, параметров контурного анализа центральной пульсовой волны АД с определением уровня центрального систолического и пульсового АД, времени отраженной волны, индекса аугментации, индекса амплификации пульсового давления, индекса субэндокардиальной жизнеспособности миокарда.

Определение сосудистого возраста на основании анализа центральной и периферической пульсовых волн

Эхокардиографическое исследование с применением тканевого доплеровского исследования и методики "слежения за пятном" для определения состояния корня аорты, размеров и объемов камер сердца, толщины стенок желудочков, индекса массы миокарда левого желудочка, относительной толщины стенок левого желудочка, оценки левожелудочково-артериального взаимодействия на основании расчета артериального и желудочкового эластансов, исследования диастолической функции левого и правого желудочков, систолической функции левого и правого желудочков, биомеханики сокращения желудочков и предсердий

Лабораторные методы исследования:

Оценка липидного спектра: определение содержания ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (ферментативным фотометрическим методом), аполипопротеинов – apoA1, apoB.

Оценка метаболизма глюкозы: определение уровня гликированного гемоглобина (иммунотурбодиметрическим методом).

Оценка функционального состояния почек: определение в сыворотке крови уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты (ферментативным фотометрическим методом), расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ

Оценка биологии теломер: определение длины теломер в лейкоцитах на геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

Оценка состава микробиоты кишечника: 16sРНК секвенирование метагенома.

Анализ качественного и количественного состава метаболома (спектроскопия ядерного магнитного резонанса).

Этап 4. Статистический анализ

При проведении анализа полученных данных клинико-лабораторных обследований будут применены методы математического и компьютерного моделирования, такие как регрессионные статистические модели (обобщенная линейная регрессия, нелинейные регрессии) и машинного обучения (randomforest и multilayerperceptron). Особенностью настоящего исследования является большое количество признаков при малом количестве обучающих примеров. В таких задачах успешно применяются методы, способные автоматически (подобно LASSO-регуляризации) выбирать релевантные признаки. К таким методам можно отнести, например, Nearest Shrunken Centroids и Random Forest.

Биомаркеры, показавшие наибольшую значимость, и наиболее подходящая модель для их интерпретации в дальнейшем будут использованы для изучения скорости сердечно-сосудистого старения. Обработка больших баз данных на небольшой выборке испытуемых будет также проведена и с использованием методов статистической физики.

План работ научного исследования

Год	Содержание выполняемых работ (кратко)	Планируемые результаты
2018	Обзор современной научной литературы и подготовка обзорных статей по изучаемой проблеме Создание протокола исследования и методическая его проработка, Набор клинического материала	Протокол исследования Обзорные статьи - 1
2019	Набор клинического материала, проспективное наблюдение Статистическая обработка полученных данных в одномоментной части исследования	Создание базы данных Обзорные статьи – 1 Статьи по результатам исследования - 1 Промежуточный отчет - 1

2020	Статистическая обработка полученных данных в проспективной части исследования	Статьи по результатам исследования – 3 Финальный отчет - 1