

RUSS-AGE: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ РОССИЙСКИХ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247

УДК: 616-01/09

Мельницкая А.А.¹, Мачехина Л.В.¹, Ткачева О.Н.¹, Ильющенко А.К.¹, Тяжельников А.А.², Полунин В.С.², Юмукян А.В.³, Стражеско И.Д.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² Кафедра Общественного здоровья и здравоохранения им. академика Ю.П. Лисицына ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме

Обоснование (актуальность). Продолжительность жизни увеличивается во всем мире. Однако хронологический возраст не является лучшим показателем здоровья. Для более точной оценки состояния организма в процессе жизни в целом и старения в частности и для определения возможных точек геропротективного вмешательства необходим специально предназначенный для этих целей инструмент. Таким инструментом может стать калькулятор биологического возраста, который на основании различных биомаркеров поможет проанализировать степень функциональной сохранности организма.

Цель. Многие существующие калькуляторы биологического возраста ограничены небольшим количеством параметров для анализа и чувствительностью к использованию в определенной популяции. Масштабных исследований для создания математической модели расчета биологического возраста на базе российской популяции ранее не проводилось. В 2022 году стартовало исследование RUSS-AGE, цель которого — создать биохимический, когнитивный и микробиотический калькуляторы биологического возраста и определить возможные точки геропротективных вмешательств.

Материалы и методы. В исследование запланировано набрать не менее 3500 участников и проанализировать более сотни биомаркеров, собранных на основании лабораторных анализов, анкетирования, нейрокогнитивного и функционального тестирования, сбора антропометрических и физикальных показателей.

Результаты. В настоящее время набор участников осуществляется при поддержке государственного гранта в рамках программы «Приоритет 2030». К ноябрю 2023 года в исследование было включено 510 участников.

Заключение. Запланирована дальнейшая статистическая обработка полученной информации и разработка прототипов калькуляторов биологического возраста.

Ключевые слова: биологический возраст; калькулятор биологического возраста; биомаркеры; исследование старения.

Для цитирования: Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Ильющенко А.К., Тяжельников А.А., Полунин В.С., Юмукян А.В., Стражеско И.Д. RUSS-AGE: протокол исследования для создания российских калькуляторов биологического возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023; 4(16): 239-247. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247

RUSS-AGE: DEVELOPED RESEARCH PROTOCOL FOR THE CREATION OF RUSSIAN BIOLOGICAL AGE CALCULATORS

Melnitskaia A.A.¹, Matchekhina L.V.¹, Tkacheva O.N.¹, Ilyushchenko A.K.¹, Tyazhelnikov A.A.², Polunin V.S.², Yumukyan A.V.³, Strazhesko I.D.¹

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

² Department of Public Health and Healthcare named after Academician Yu.P. Lisitsyn Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Consultative and Diagnostic Clinic No. 121 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Abstract

Background. Life expectancy is increasing around the globe. However, chronological age is not the best indicator of health. For a more accurate assessment of body condition throughout life, in general, and aging, in particular, and identify potential points of geroprotective intervention, a specialized tool is needed. A tool that could prove beneficial is a biological age calculator, utilizing a range of biomarkers to analyze the degree of functional preservation of the body. Many existing biological age calculators are limited by a small number of parameters to analyze and sensitivity to use in a specific population.

Aim. Large-scale studies to create a mathematical model for calculating biological age based on the Russian population have not previously been carried out. In 2022, the RUSS-AGE study was launched to create biochemical, cognitive and microbiotic calculators of biological age and determine possible points of geroprotective interventions.

Materials and methods. The study intends to enroll at least 3,500 participants and analyze more than a hundred biomarkers using laboratory tests, questionnaires, neurocognitive and functional testing, and collection of anthropometric and physical indicators.

Results. Currently, the recruitment of participants is supported by a government grant under the Priority 2030 program. By November 2023, 510 participants had been enrolled in the study.

Conclusion. Further statistical processing of the information received and the development of prototypes of biological age calculators are planned.

Keywords: biological age; biological age calculator; biomarkers; gerosciences; aging research.

For citation: Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N., Ilyushchenko A.K., Tyazhelnikov A.A., Polunin V.S., Yumukyan A.V., Strazhesko I.D. RUSS-AGE: developed research protocol for the creation of Russian biological age calculators. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 4(16): 239–247. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-239-247

ВВЕДЕНИЕ

За несколько последних десятилетий продолжительность жизни людей старше семидесяти лет во всем мире увеличилась [1] почти на два года, а продолжительность здоровой жизни — на полтора. Однако, несмотря на общемировую тенденцию к увеличению времени дожития, состояние здоровья представителей пожилого и старческого возраста значительно отличается в зависимости от индивидуальных особенностей отдельно взятого человека, что вызывает сложности как для системы здравоохранения, так и для экономического сектора. Известно [2], что хронологический возраст не является эталоном для оценки состояния здоровья. В связи с этим необходимо разработать такой инструмент, который позволил бы более точно анализировать процессы старения в отдельно взятом индивидууме и находить потенциальные точки вмешательства на этапах, предвещающих развитие заболеваний.

Международное научное сообщество не одно десятилетие пытается решить эту задачу. Изучаются как сами механизмы старения [3,4], так и биомаркеры [2] — параметры организма, указывающие на процессы сенесценции, а также возможные геропротективные подходы [5,6,7] — медикаментозные и немедикаментозные вмешательства, позволяющие продлить продолжительность здоровой жизни. К настоящему моменту накоплен большой объем информации и остро стоит задача трансляции полученных знаний в клиническую практику.

Одним из инструментов, потенциально позволяющим оценить биологический возраст человека, то есть степень функциональной сохранности его тканей и органов, является калькулятор биологического возраста, или «часы старения». Это расчетная формула, в которой в качестве переменных используются различные биомаркеры старения.

В зависимости от переменных, калькуляторы могут оценивать биологический возраст на основе метилирования ДНК (эпигенетические часы, такие как DNAmAge, PhenoAge и GrimAge), информации об экспрессии генов (транскриптомные часы, такие как Aging AI), омиксных комплексов (протеомные, метаболомные часы: metaboAge, Lu clock), циркадных ритмов, данных общеклинического и биохимического анализов крови, нейровизуализации, когнитивного тестирования (калькулятор SubjAge), состояния фекальной микробиоты и так далее.

Сегодня самые современные «часы старения» представляют собой математическую модель с машинным обучением, которая помогает объединить множество параметров, отражающих процессы старения различных тканей и органов, и скомбинировать интегративный показатель в виде биологического возраста. Однако, несмотря на множество разработок, существующие калькуляторы имеют свои ограничения. Не все из них легко доступны и применимы в рутинной клинической практике, как, например, модели, использующие для расчета данные метилирования ДНК. А те «часы старения», которые учитывают более достигаемые для клиницистов показатели, например биохимические и общеклинические параметры крови, чувствительны к применению именно в той популяции, у которой были собраны данные для формирования «референсных значений».

Это значит, что на территории России мы не можем уверенно использовать те инструменты, которые разрабатывались на основании данных других популяций, или, по крайней мере, должны предполагать определенную погрешность в расчетах. Следовательно, для оценки биологического возраста россиян требуется использовать такой инструмент, в основу которого положены данные

именно российской популяции с учетом ее генетических особенностей, мультинациональной специфики и образа жизни представителей страны. Исследований, в которых бы описывалась подобная математическая модель расчета биологического возраста, ранее не проводилось.

В 2022 году Институт старения Российского геронтологического научно-клинического центра им. Н.И. Пирогова инициировал многоцентровое поперечное исследование RUSS-AGE. Его цель — разработать калькуляторы биологического возраста на основе данных российской популяции и определить возможные точки геропротективных вмешательств. Мы поставили задачу создать биохимический, микробиотический и когнитивный калькуляторы. Для реализации задачи мы выделили более сотни биомаркеров старения, которые планируется получить путем забора биоматериалов, анкетирования и тестирования разновозрастных представителей страны. В данной статье описаны критерии отбора биомаркеров старения, разработанный протокол и текущий статус исследования.

ОТБОР И ВКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ

В исследование запланировано включить не менее 3500 участников, проживающих на территории Российской Федерации. Гендерное соотношение добровольцев — один к одному. Обязательным условием является совершеннолетие и подписанная форма информированного согласия (ФИС). Хотя установлена нижняя граница возраста, 18 лет, ограничений по верхней возрастной границе не предполагается. Все добровольцы делятся на возрастные когорты с шагом пять лет, в каждую когорту планируется набрать не менее 200 участников.

Определены критерии невключения, которые позволяют сосредоточиться на работе с лицами без выраженных сенсорных и когнитивных дефицитов, вне жизнеугрожающих или других острых состояний здоровья, а также без заболеваний, не поддающихся коррекции, и ряда других особенностей здоровья (см. Приложение). Оценка по критериям невключения не предусматривает предварительную лабораторную, инструментальную или любую иную диагностику со стороны Организатора. Информация о соматических проблемах, при которых добровольцу не следует принимать участие в исследовании, предполагает ознакомление участника с критериями невключения и самооценку здоровья.

Перед подписанием согласия добровольцу предоставляется возможность узнать о целях, задачах и методах исследования, а также о перечне предстоящих процедур, который включает анкетирование, осмотр и забор биообразцов. Данная информация включена в ФИС, кроме того, участник может задать интересующие вопросы медицинскому работнику.

Добровольец в любой момент может отказаться от продолжения участия в исследовании и отозвать ранее подписанное согласие на хранение биоматериалов. Однако в случае выбывания участника данные, полученные на всех этапах до прекращения его участия, могут быть включены в статистический анализ и итоговый отчет. Также выбывание участника возможно при выявлении у него любого из критериев невключения, которое было обнаружено в процессе анкетирования, осмотра или опроса врачом-исследователем. Причины исключения участника из исследования описываются в первичной документации и индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

ЛОКАЛЬНЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ ДАННЫХ

В ходе исследования обеспечивается строгая конфиденциальность персональных данных. Персональные данные участников собираются исключительно в объеме, необходимом для достижения целей исследования. Добровольцы предоставляют следующую информацию: фамилию, имя, отчество, дату рождения, место рождения по паспорту, адрес проживания, личный номер телефона и по желанию — телефон родственника, сведения о национальности, данные о семейном положении, наличии детей и некоторые другие. При необходимости перечень персональных данных может быть расширен, в этом случае оформляется приложение к Протоколу.

Для защиты персональных данных каждому добровольцу присваивается уникальный идентификационный код, который шифрует информацию об участнике при переносе её в электронную базу данных и последующей обработке. В электронной индивидуальной регистрационной карте (эИРК) не отображаются Ф.И.О., адреса, контактные данные, номера историй болезни или амбулаторной карты.

Наконец, круг лиц, получающих доступ к собранной у добровольцев информации, ограничен. Доступ ко всем данным предоставлен врачам-исследователям, непосредственно коммуницирующим с участниками. Организациям, занимающимся обработкой биоматериалов, предоставляется минимально необходимый набор персональных данных. При статистической обработке вся информация доступна только в обезличенном виде, а персональные данные сохраняются лишь на физических носителях (бумажные анкеты), хранящихся в архиве Организатора.

Все лица, допущенные к любой информации в рамках исследования, подписывают форму о неразглашении конфиденциальной информации. Персональные данные не могут быть переданы третьим лицам, если того не требует закон или проверка со стороны уполномоченных органов.

ВВОД И ХРАНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ В БАЗЕ ДАННЫХ

Для сбора, хранения и последующей обработки информации об участниках научного исследования используется программно-аппаратный комплекс. Система построена на клиент-серверной архитектуре с веб-интерфейсом. Данные хранятся в реляционной базе данных под управлением СУБД MS SQL Server в режиме полного зеркалирования на двух географически разобценных серверах, расположенных в Москве.

Каждому пользователю системы (врачу-исследователю) присваивается определенная роль в системе и уникальная пара логин-пароль для доступа. Роль в системе определяет права и уровень доступа пользователя: чтение или запись информации.

Ввод данных осуществляется с помощью графического веб-интерфейса через интернет-браузер рабочего места пользователя. При внесении данных система автоматически проводит их двухступенчатый контроль:

- на первом этапе производится проверка обязательности ввода и соответствия внесенных данных ожидаемому типу (дата, целое число, текст);
- на втором этапе для ряда полей предусмотрены дополнительные правила автоматизированной проверки.

Все вносимые данные и их изменения автоматически заносятся в контрольный журнал, содержащий полный перечень внесения / изменения данных. Аудит данных позволяет отследить всю введенную и скорректированную информацию, фиксируя дату, время, логин пользователя, старое и новое значения изменяемого поля. Экспорт данных для дальнейшей статистической обработки выполняется в формате MS Excel.

СПОСОБЫ ПРИВЛЕЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Добровольцы привлекаются к участию в RUSS-AGE с помощью распространения информации

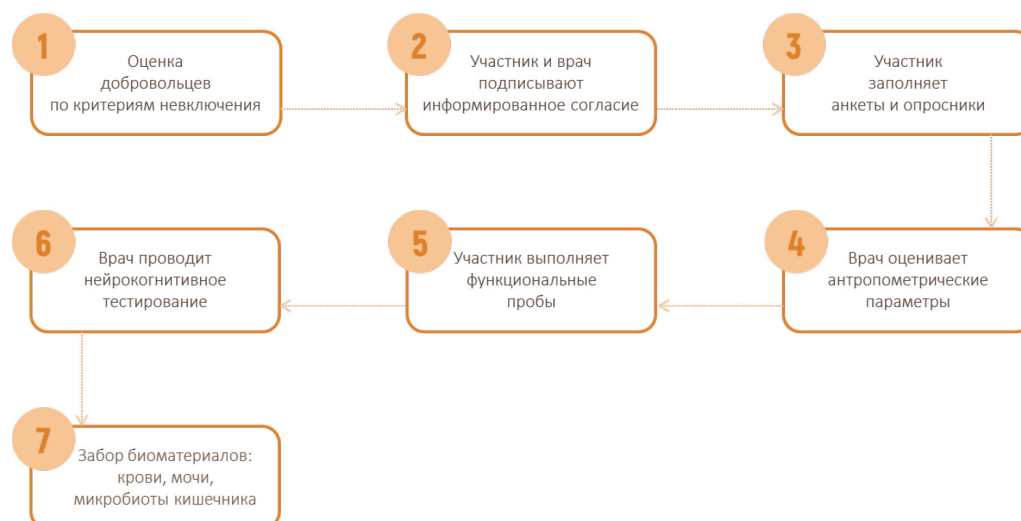
об исследовании на территории РГНКЦ, а также в СМИ и в рамках мероприятий, где принимают участие представители геронтологического научно-клинического центра, в частности сотрудники Лаборатории биомаркеров старения Института старения РГНКЦ.

Ряд участников приглашается по базам данных, полученным в ходе других исследований РГНКЦ. С участниками, которые дали согласие на повторный контакт, связываются по телефону и предоставляют информацию об исследовании RUSS-AGE. В случае согласия принять участие по телефону проводится опрос, позволяющий избежать наличия критериев невключения у добровольца, после чего потенциальный участник приглашается на беседу с врачом-исследователем и забор биоматериалов.

Также для набора добровольцев в исследование привлекаются крупные компании и такие организации, как Центры московского долголетия. В рамках данных компаний и организаций проводится рассылка или информирование другого рода (устная презентация, листовки). Данные желающих принять участие в исследовании RUSS-AGE централизованно собираются в базе данных Лаборатории биомаркеров старения.

ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ RUSS-AGE

Процедура участия для каждого добровольца, включенного в исследование RUSS-AGE, предусматривает семь обязательных этапов: от подписания добровольного информированного согласия до сдачи биоматериалов (см. блок-схему «Этапы исследования RUSS-AGE»). Одним из этапов является встреча с врачом-исследователем, в ходе которой проводится оценка антропометрических параметров, нейрокогнитивное тестирование и выполнение функциональных проб. Также каждый участник самостоятельно заполняет анкеты и опросники, которые помогают собрать данные о статусе питания, сна, эмоциональном состоянии и социально-экономическом положении.



Как правило, для выполнения всех этапов требуется одна встреча с врачом-исследователем и одна встреча для забора биоматериалов. В отдельных случаях, например при работе с должностными, анкетирование, опрос и забор биоматериалов могут производиться в разные дни.

АНКЕТИРОВАНИЕ

Для всех возрастных когорт этап анкетирования унифицирован. Он включает как самостоятельно разработанные, так и общепринятые валидированные опросники.

Анкеты, самостоятельно разработанные Организатором исследования, включают:

- оценку факторов риска хронических заболеваний;
- сведения о наличии перенесенных и хронических заболеваний;
- сведения о новой коронавирусной инфекции (COVID-19);
- сбор лекарственного анамнеза (сведения о количестве принимаемых препаратов, в том числе витаминов и БАДов с указанием их названий);
- оценку эмоционального состояния;
- оценку статуса питания;
- оценку здорового питания.

Также участник заполняет принятые в России версии международных опросников:

- анкету оценки качества жизни SF-12 [8,9];
- оценку уровня тревоги и депрессии HADS [10];
- опросник для оценки тяжести бессонницы ISI [11].

Добровольцы старше 64 лет с помощью врача-исследователя проходят скрининг старческой астении по опроснику «Возраст не помеха» [12] и оценивают свою функциональную активность с помощью индекса Бартел [12].

НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Участие в RUSS-AGE предполагает обязательное нейрокогнитивное тестирование. Все участники выполняют тесты слежения и символично-цифрового кодирования. Также в зависимости от возрастной когорты доброволец врач-исследователь проводит или проверку избирательного внимания по тесту Струпа, или скрининг умеренных когнитивных нарушений по тесту МОСА, или оценку когнитивных нарушений по Краткой шкале оценки психического статуса. Все отобранные для исследования когнитивные тесты дают оценку, общепринятую в научном сообществе.

- Тест символично-цифрового кодирования [13]

Задача замены символов цифрами предназначена для оценки скорости мыслительных процессов и концентрации внимания.

- Тесты слежения [14,15]

Комбинация из двух тестов, цифрового и буквенно-цифрового, используется для оценки внимания, скорости мыслительных процессов, зрительно-моторной координации, управляющих функций.

- Тест Струпа [16]

Тест называния цветов используется для проверки избирательного внимания. Выполняется участниками возрастных когорт от 18 до 39 лет.

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА) [17,18]

Разработана для быстрого скрининга умеренных когнитивных нарушений, помогает оценить управляющие функции, внимание, зрительно-пространственные функции, гнозис, память. Выполняется участниками возрастных когорт от 40 до 89 лет.

- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС/ММSE) [19]

Применяется для скрининга и оценки дементных расстройств. Выполняется участниками старше 89 лет.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Также во время индивидуальной встречи с участником врач-исследователь измеряет некоторые антропометрические, физикальные и функциональные параметры, указанные ниже.

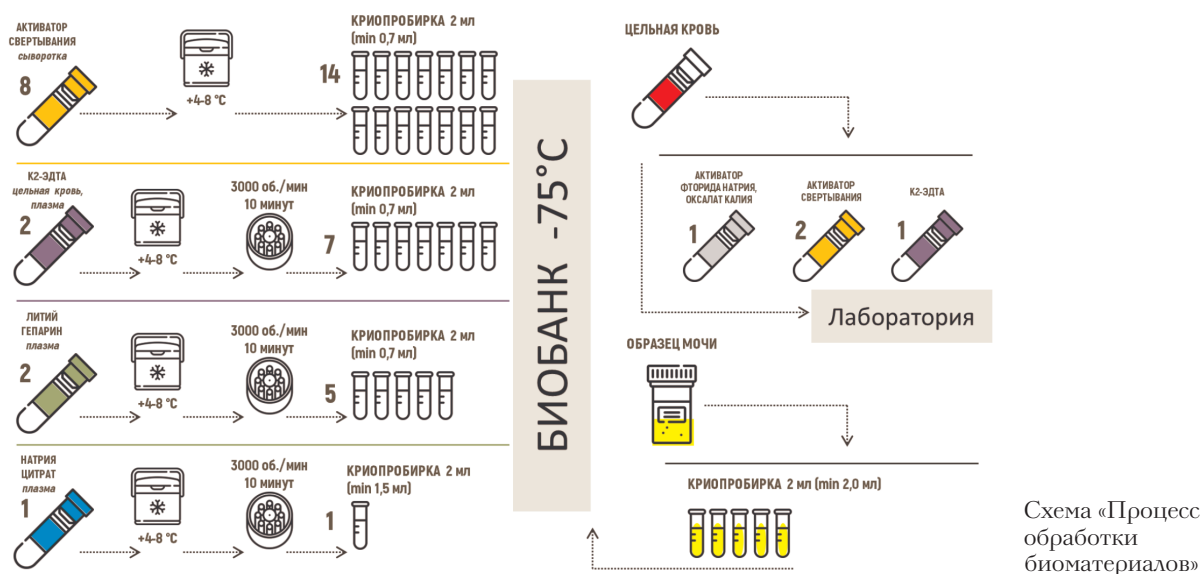
- Рост, вес, индекс массы тела.
- Окружность талии, плеча, голени.
- Артериальное давление, ЧСС.
- Оценка силы хвата (кистевая динамометрия).
- Краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ/SPPB) [12].

Выполняется участниками старше 64 лет. В более молодых возрастных когортах проводится тест на баланс в полутандемном положении и тест вставания со стула.

БИОМАТЕРИАЛЫ

После подписания информированных согласий, заполнения анкет и опросников, беседы с врачом-исследователем участник сдает биоматериалы: кровь, образцы мочи и кала. Забор образцов крови происходит в условиях асептики и антисептики специально подготовленным медицинским персоналом.

Забор биоматериалов может производиться как в процедурном кабинете клиники, так и в специально оборудованных помещениях в рамках выездных исследовательских сессий. В последнем случае медицинский персонал предусматривает наличие всех необходимых материалов для забора и обработки крови, включая пробирки, аппарат для центрифугирования и холодильник для перевозки биообразцов.



В общей сложности участник сдает 55 мл венозной крови, которая собирается в 14 пробирок с различными консервантами и без них. Все образцы, кроме пробирок с цельной кровью, центрифугируются со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут.

Часть образцов цельной крови, плазмы и сыворотки после аликвотирования передается в лабораторию в течение 4 часов с момента забора. При необходимости транспортировки все биоматериалы перевозятся в сумке-холодильнике при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$. Другая часть биоматериала аликвотируется в криопробирки и передается в биобанк Организатора, где она хранится при температуре не выше -75°C . По мере необходимости криопробирки размораживаются и транспортируются на обработку в лабораторию.

Также участники передают Организатору образцы мочи и кала. Сбор мочи выполняется с использованием специального стерильного контейнера с закручивающейся крышкой. Полученный материал аликвотируется в криопробирки и передается в биобанк Организатора. При необходимости образцы размораживают и передают на лабораторную обработку. Образец кала собирается в стерильную пробирку с консервантом, позволяющим сохранить микробиом кишечника стабильным при комнатной температуре в течение нескольких недель до момента передачи биоматериала в лабораторию.

ВЫБОР БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИИ

В настоящее время известно множество биомаркеров, так или иначе связанных с механизмами старения [20]. В исследовании RUSS-AGE запланировано проанализировать более 100 биомаркеров, отражающих митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, хроническое стерильное

воспаление, укорочение теломер и другие механизмы старения.

Каждый параметр лабораторной диагностики отбирался по следующим критериям:

- по каждому потенциальному биомаркеру старения должно быть не менее трёх независимых клинических исследований, проведенных не ранее 2015 года;
- по каждому потенциальному биомаркеру должен быть проведен метаанализ давностью не более пяти лет от момента начала исследования RUSS-AGE (работа не ранее 1 января 2018 года), включающий не менее трех РКИ с общей выборкой участников не менее 300 человек.

Поиск доказательной базы по биомаркерам старения выполнялся на платформе PubMed. В результате поиска удалось выделить следующие параметры для анализа: общий анализ крови, биохимические показатели сыворотки, показатели углеводного и липидного обмена, адипонектины, гормональный и витаминный статус, маркеры воспаления, митохондриальной дисфункции и клеточного старения, маркеры состояния внеклеточного матрикса, маркеры нарушения целостности клеточных барьеров, эндотелиальной дисфункции, показатели иммуностарения, количественный анализ аминокислот, определение длины теломер в лейкоцитах и некоторые параметры в моче. Также в качестве биомаркеров могут быть использованы данные опросников, анкет и тестирования, описанных выше.

Кроме того, исследование RUSS-AGE предполагает возможность дополнительных направлений, то есть подключения ряда участников к другим исследованиям при их согласии. Например, у некоторых добровольцев предполагается выполнить полногеномное секвенирование ДНК, провести РНК-секвенирование фекальной микробиоты и / или оптическую когерентную томографию (ОКТ) органов зрения.

СТАТУС ИССЛЕДОВАНИЯ НА ТЕКУЩИЙ МОМЕНТ

Набор участников в исследование RUSS-AGE стартовал в декабре 2022 года. В настоящее время набор участников осуществляется при поддержке государственного гранта в рамках программы «Приоритет 2030». К ноябрю 2023 года в исследование было включено 510 участников. Из них 376 добровольцев — женщины, 134 — мужчины. Набор добровольцев в возрастные когорты с 25 до 69 лет полностью завершен. Продолжается включение участников в возрасте от 18 до 24 лет и от 70 лет и старше. Все участники заполнили анкеты и опросники, прошли нейрокогнитивное тестирование, выполнили функциональные пробы и сдали биоматериал.

СЛОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь, исследование RUSS-AGE в настоящее время ограничено поперечным дизайном. Однако по завершении данного исследования в нашем распоряжении будет достаточно информации — данных анкет и лабораторных анализов — которая позволит нам при необходимости определить вторую точку наблюдения по крайней мере у части добровольцев и начать второй этап исследования с продольным дизайном.

Следующий неоднозначный момент в дизайне исследования RUSS-AGE — достоверность данных об отсутствии особенностей здоровья, которые могут препятствовать участию добровольца в исследовании. Критерии невключения анализируются только на основании данных, сообщаемых самим добровольцем.

Кроме того, в настоящее время исследование RUSS-AGE имеет некоторое географическое смещение: набор участников происходит преимущественно в Москве и Московской области. Несмотря на мультинациональность страны, географические границы проведения исследования влекут возможное ограничение участников по национальному признаку. Мы принимаем во внимание неравномерность набора участников разных национальностей, возможность решения этой проблемы будет связана, в первую очередь, с финансированием проекта.

Также с учетом локализации исследования в мегаполисе возможно социально-экономическое смещение участников в сторону среднего класса. Учитывая данные о том, что социально-экономическое положение может вносить вклад в процессы старения и влиять на уровень биомаркеров старения [21,22,23], смещение выборки участников исследования в сторону людей с высоким уровнем жизни влечет ограничение объективности лабораторных и прочих данных при их экстраполяции на все население страны.

Наконец, масштабные задачи исследования RUSS-AGE в определенной степени ограничены

финансовыми, человеческими и временными ресурсами. Проект проводится в рамках государственной программы «Приоритет 2030» и должен быть завершен в течение семи лет. В настоящее время финансовая поддержка оказывается государством в рамках грантовой программы, которая предполагает включение в исследование 600 участников.

ВЫВОДЫ

Набор участников в исследование RUSS-AGE будет продолжен до 2029 года. В настоящее время мы успешно отработали этапы отбора и включения добровольцев в исследование RUSS-AGE, а также дальнейшую коммуникацию — анкетирование, измерение физических, физикальных и антропометрических данных, забор биоматериалов. Также удалось отследить и устранить возможные помехи на этапах транспортировки, хранения и обработки биообразцов, переноса данных с бумажных носителей в электронную базу, выгрузки информации для дальнейшей обработки.

Запланирована предварительная статистическая обработка данных для получения общих сведений о лабораторном статусе, антропометрических и функциональных показателях, данных анкетирования. На основании предварительно обработанных данных будет создана первичная модель биохимического, микробиотического и когнитивного калькуляторов биологического возраста.

Для обработки информации, полученной у добровольцев, кроме стандартных статистических методов, предполагается использование ресурсов искусственного интеллекта. Мы планируем создать математическую модель «часов старения» с машинным обучением, которая позволит объединить все три домена оценки — биохимический, микробиотический, когнитивный — и сможет продемонстрировать более объективную оценку биологического возраста, чем это возможно при использовании существующих калькуляторов биологического возраста.

Прототипы калькуляторов биологического возраста планируется разработать к концу 2024 года. После завершения исследования в 2030 году наметен трансляционный этап: апробация созданных инструментов оценки биологического возраста и внедрение их в клиническую практику.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Чек-лист критериев включения и невключения / исключения для потенциальных участников

Критерии включения

- Возраст старше 18 лет.
- Согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения / исключения

- Беременность или период грудного вскармливания.
- Отказ от участия в исследовании или предоставления информированного согласия на участие в исследовании.
- Выраженные когнитивные или сенсорные нарушения и психические расстройства, препятствующие контакту с исследуемым, по мнению исследователя.
- Наличие острого заболевания / состояния, обострения хронического заболевания или хирургического вмешательства в течение последнего месяца до включения в исследование.
- Отсутствие ремиссии онкологического заболевания или поддерживающая противоопухолевая терапия давностью менее трёх лет до включения в исследование.
- Наличие инфекционных заболеваний (гепатит С, гепатит В, включая носительство HBsAg, ВИЧ-инфекция) по данным анамнеза / медицинской документации.
- Тяжёлые формы хронических неинфекционных заболеваний:
 - ♦ жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма (тяжёлая аритмия, не контролируемая приёмом лекарственных средств);

- ♦ хроническая сердечная недостаточность 3–4 ФК;
- ♦ снижение фракции выброса менее 40%;
- ♦ ишемическая болезнь сердца 3–4 ФК;
- ♦ хроническая болезнь почек С3б-С5;
- ♦ сахарный диабет 1 типа;
- ♦ сахарный диабет 2 типа с терминальными стадиями осложнений;
- ♦ системные заболевания соединительной ткани;
- ♦ хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью 1 ст. и более (одышка возникает при ходьбе на дистанцию 150–300 м или при подъёме на 1 лестничный пролёт);
- ♦ бронхиальная астма, требующая терапии глюкокортикостероидами;
- ♦ остеоартроз IV ФК;
- ♦ индекс массы тела ≥ 40 кг/м²;
- ♦ задокументированные ОИМ, ОНМК.
- Любые другие факторы, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать включению участника в исследование.

Дополнительные критерии для участников, у которых осуществляется забор кала:

- Прием системных антибиотиков в течение 3 дней и более за 3 месяца до начала исследования.
- Любые инвазивные процедуры на толстой кишке в последние 3 недели до начала исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2019 Ageing Collaborators. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *BMJ*. 2022 Mar 10;376:e068208. DOI: 10.1136/bmj-2021-068208. PMID: 35273014; PMCID: PMC9316948
2. Moqri M., Herzog C., Poganik J.R.; Biomarkers of Aging Consortium; Justice J., Belsky D.W., Higgins-Chen A., Moskalev A., Fuellen G., Cohen A.A., Bautmans I., Widschwendter M., Ding J., Fleming A., Mannick J., Han J.J., Zhavoronkov A., Barzilai N., Kaeberlein M., Cummings S., Kennedy B.K., Ferrucci L., Horvath S., Verdin E., Maier A.B., Snyder M.P., Sebastiano V., Gladyshev V.N. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell*. 2023 Aug 31;186(18):3758-3775. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.003. PMID: 37657418
3. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243-278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36599349
4. Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J., Melov S., Newman J.C., Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019 Jul;571(7764):185-192. DOI: 10.1038/s41586-019-1365-2. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292558; PMCID: PMC7205183
5. Zhang L., Pitcher L.E., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *FEBS J*. 2023 Mar;290(5):1362-1383. DOI: 10.1111/febs.16350. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35015337
6. Benhamú B., Martín-Fontecha M., Vázquez-Villa H., López-Rodríguez M.L., Ortega-Gutiérrez S. New Trends in Aging Drug Discovery. *Biomedicine*. 2022 Aug 18;10(8):2006. DOI: 10.3390/biomedicine10082006. PMID: 36009552; PMCID: PMC9405986
7. Lagoumtzi S.M., Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021 Aug 1;171:169-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003. Epub 2021 May 12. PMID: 33989756
8. Gandek B., Ware J.E., Aaronson N.K., Apolone G., Bjorner J.B., Brazier J.E., Bullinger M., Kaasa S., Lepelge A., Prieto L., Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1171-8. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00109-7. PMID: 9817135
9. Принципы и методы исследования качества жизни в медицине: учебное пособие для врачей-специалистов, клинических ординаторов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной подготовки / С.В. Бондарчук, Т.И. Ионова, В.И. Один [и др.]; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Межнациональный центр исследования качества жизни. — Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2020. — 102 с. — ISBN 978-5-94277-073-5. — EDN WIXHCH
10. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Burminsky D.S., Lepilkina T.A., Rupchev G.E., Kibitov A.A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17146/profmed2023260417>
11. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001 Jul;2(4):297-307. DOI: 10.1016/s1589-9457(00)00065-4. PMID: 11438246
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарапкина Н.В., Тюхменев Е.А., Перверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
13. Kiely K.M., Butterworth P., Watson N., Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014 Dec;29(8):767-75. DOI: 10.1093/arclin/acu055. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25352087
14. Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;19(2):203-14. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8. PMID: 15010086
15. Reitan R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276. <https://doi.org/10.2466/PMS.8.7.271-276>
16. Stroop J.R. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
17. <https://mocacognition.com/>
18. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. PMID: 15817019.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
20. Aging Biomarker Consortium; Bao H., Cao J., Chen M., Chen M., Chen W., Chen X., Chen Y., Chen Y., Chen Y., Chen Z., Chhetri J.K., Ding Y., Feng J., Guo J., Guo M., He C., Jia Y., Jiang H., Jing Y., Li D., Li J., Li J., Liang Q., Liang R., Liu F., Liu X., Liu Z., Luo O.J., Lv J., Ma J., Mao K., Nie J., Qiao X., Sun X., Tang X., Wang J., Wang Q., Wang S., Wang X., Wang Y., Wang Y., Wu R., Xia K., Xiao F.H., Xu L., Xu Y., Yan H., Yang L., Yang R., Yang Y., Ying Y., Zhang L., Zhang W., Zhang W., Zhang X., Zhang Z., Zhou M., Zhou R., Zhu Q., Zhu Z., Cao F., Cao Z., Chan P., Chen C., Chen G., Chen H.Z., Chen J., Ci W., Ding B.S., Ding Q., Gao F., Han J.J., Huang K., Ju Z., Kong Q.P., Li J., Li J., Li X., Liu B., Liu F., Liu L., Liu Q., Liu Q., Liu X., Liu Y., Luo X., Ma S., Ma X., Mao Z., Nie J., Peng Y., Qu J., Ren J., Ren R., Song M., Songyang Z., Sun Y.E., Sun Y., Tian M., Wang S., Wang S., Wang X., Wang X., Wang Y.J., Wang Y., Wong C.C.L., Xiang A.P., Xiao Y., Xie Z., Xu D., Ye J., Yue R., Zhang C., Zhang H., Zhang L., Zhang W., Zhang Y., Zhang Y.W., Zhang Z., Zhao T., Zhao Y., Zhu D., Zou W., Pei G., Liu G.H. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci*. 2023 May;66(5):893-1066. DOI: 10.1007/s11427-023-2305-0. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37076725; PMCID: PMC10115486.
21. Lin Y.H., Jen M.H., Chien K.L. Association between life-course socioeconomic position and inflammatory biomarkers in older age: a nationally representative cohort study in Taiwan. *BMC Geriatr*. 2017 Sep 2;17(4):201. DOI: 10.1186/s12877-017-0598-x. PMID: 28865434; PMCID: PMC5581430.
22. Fiorito G., McCrory C., Robinson O., Carmeli C., Ochoa-Rosales C., Zhang Y., Colicino E., Dugué P.A., Artaud F., McKay G.J., Jeong A., Mishra P.P., Nøst T.H., Krogh V., Panico S., Sacerdote C., Tumino R., Palli D., Matullo G., Guarerra S., Gandini M., Bochud M., Dermitzakis E., Muka T., Schwartz J., Vokonas P.S., Just A., Hodge A.M., Giles G.G., Southey M.C., Hurme M.A., Young I., McKnight A.J., Kunze S., Waldenberger M., Peters A., Schwettmann L., Lund E., Baccarelli A., Milne R.L., Kenny R.A., Elbaz A., Brenner H., Kee F., Voortman T., Probst-Hensch N., Lehtimäki T., Elliot P., Stringhini S., Vineis P., Polidoro S.; BIOS Consortium; Lifepath consortium. Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: a multi-cohort analysis. *Aging (Albany NY)*. 2019 Apr 14;11(7):2045-2070. DOI: 10.18632/aging.101900. PMID: 31009935; PMCID: PMC6503871.
23. Steptoe A., Zaninotto P. Lower socioeconomic status and the acceleration of aging: An outcome-wide analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jun 30;117(26):14911-14917. DOI: 10.1073/pnas.1915744117. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541023; PMCID: PMC7334539.