



IBG

Институт
биологии старения



Биомаркеры ускоренного старения и риска развития возраст-зависимых заболеваний

М.В. Иванченко

зам. директора Института биологии старения
д.ф.-м.н., зав. каф. прикладной математики

Нижний Новгород 2023



IBG

Институт
биологии старения



Институт биологии старения

В мире

- Более 180 мировых государственных и частных институтов и центров исследования старения
- Calico Google (2013)
- Altos Labs (2021) Дж. Безос и Ю. Мильнер
- Hevolution Foundation (2022) Hevolution Foundation, Mehmood Khan

В Российской Федерации

Геронтологическое общество при РАН (председатель В.Х. Хавинсон, д.м.н., акад. РАН)

Российский геронтологический научно-клинического центр РНИМУ имени Н. И. Пирогова (директор О.Н. Ткачева, чл.-корр. РАН)

Научный центр генетики и наук о жизни, Университет Сириус (рук. Е.Н. Рогаев, ак. РАН)



Biotechnology

Meet Altos Labs, Silicon Valley's latest wild bet on living forever

Funders of a deep-pocketed new "rejuvenation" startup are said to include Jeff Bezos and Yuri Milner.

<https://www.technologyreview.com/2021/09/04/1034364/altos-labs-silicon-valleys-jeff-bezos-milner-bet-living-forever/>



Человек: персональное здоровье и качество жизни



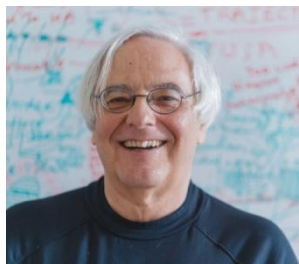
Здравоохранение: возраст-ассоциированные заболевания и гериатрические синдромы



Экономика: продление срока активной трудовой деятельности, работа в неблагоприятных климатических условиях

Лаборатория системной медицины здорового старения (2018)

Руководители



Клаудио Франчески



Михаил Иванченко

Научные проекты

Построение биологических часов:

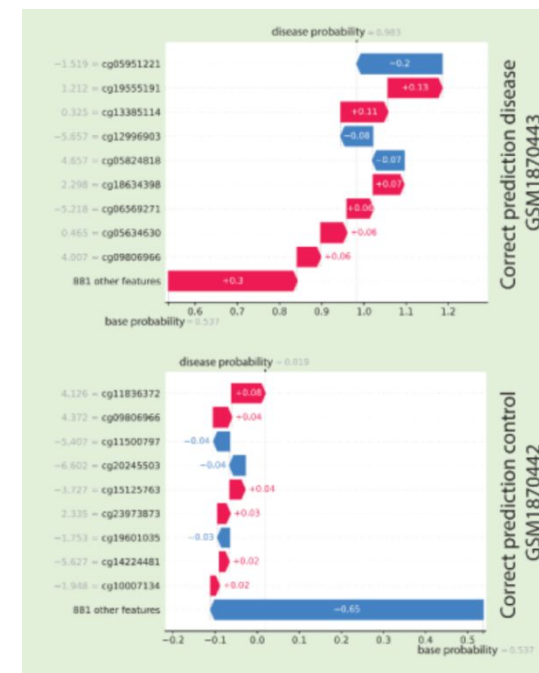
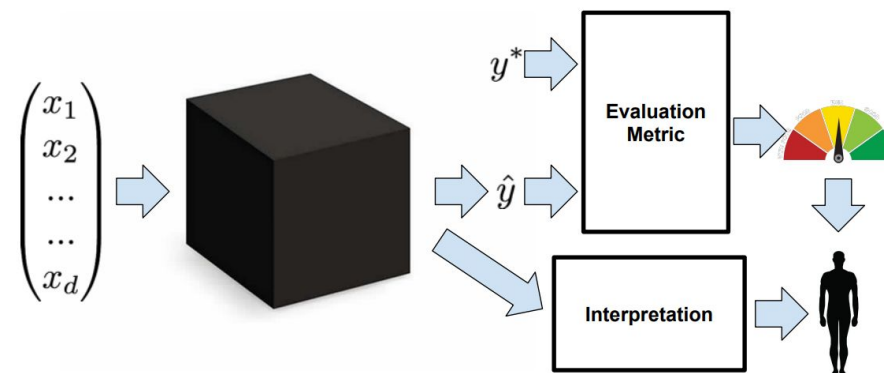
- эпигенетических
- иммунологических
- КОГНИТИВНЫХ

Развитие методов логически объяснимого и надежного искусственного интеллекта для разработки

- интерпретируемых моделей биологического возраста
- интерпретируемых биомаркеров и предикторов возраст-ассоциированных заболеваний

Научные направления:

- Эпигенетика, физиология, биохимия и иммунология старения и возраст-зависимых заболеваний
- Биоинформатика
- Анализ многомерных данных и методы ИИ



Институт биологии старения (2023)



ДИРЕКТОР

Москалев Алексей Александрович (род. 5 ноября 1976 года, Сыктывкар) — российский ученый-биолог, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН (2016).

- Более 180 научных публикаций
- Индекс Хирша 35 (Scopus)
- Заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии Коми НЦ УрО РАН,
- главный научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта.
- Член редколлегии международных журналов: Aging research reviews, Aging and disease, Gerontology, Biogerontology, Aging, Frontiers in aging, Frontiers in genetics, Stem Cell Reviews and Reports

Лаборатория цифровой психофизиологии

Руководитель



Софья Полевая

Научные направления:

- Психофизиология старения и стресс-индуцированных функциональных состояний
- Нейроморфные модели
- Нейробиоуправление функциональным состоянием
- Нормативные базы данных по variability ритма сердца (BPC), qEEG, когнитивной активности

Научные проекты

Выявление психофизиологических маркеров старения и стресса:

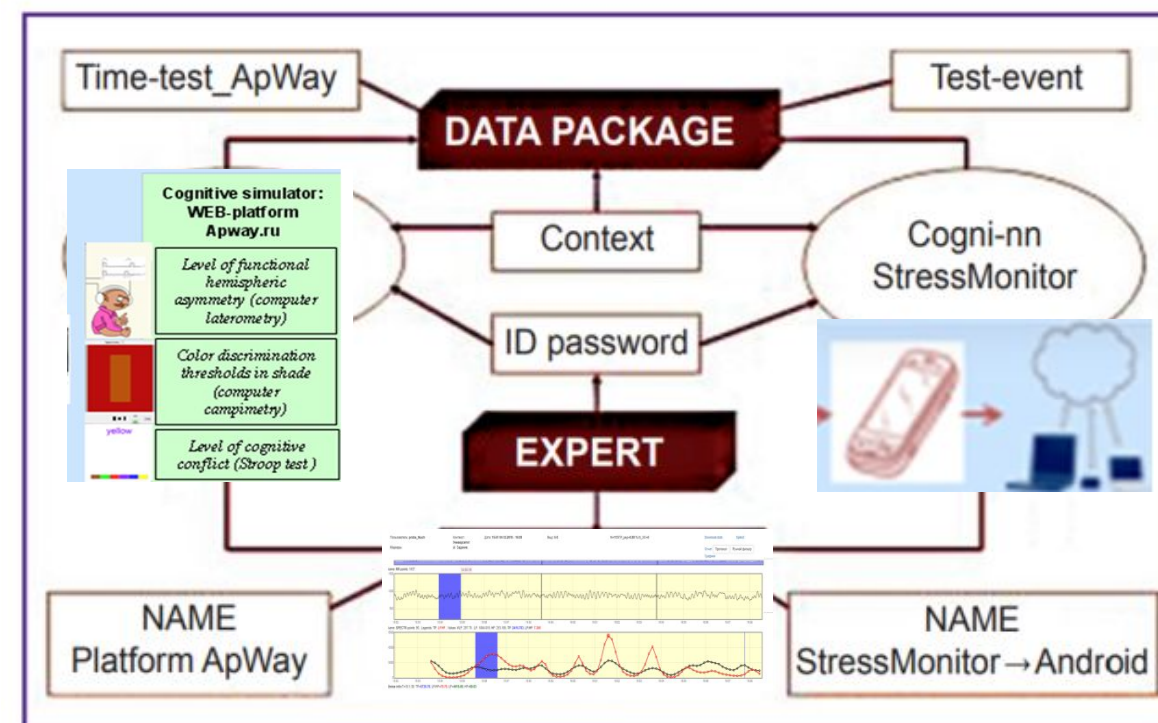
- вегетативных
- нейрофизиологических
- когнитивных

Развитие методов коррекции возраст-зависимых и стресс-индуцированных нарушений

- моделирование возраст-зависимых и стресс-индуцированных изменений BPC и ЭЭГ
- Когнитивные тренажеры и нейроинтерфейсы для коррекции нарушений



Architecture of event-related telemetry (ERT) technology



Лаборатория диагностики и прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Руководитель

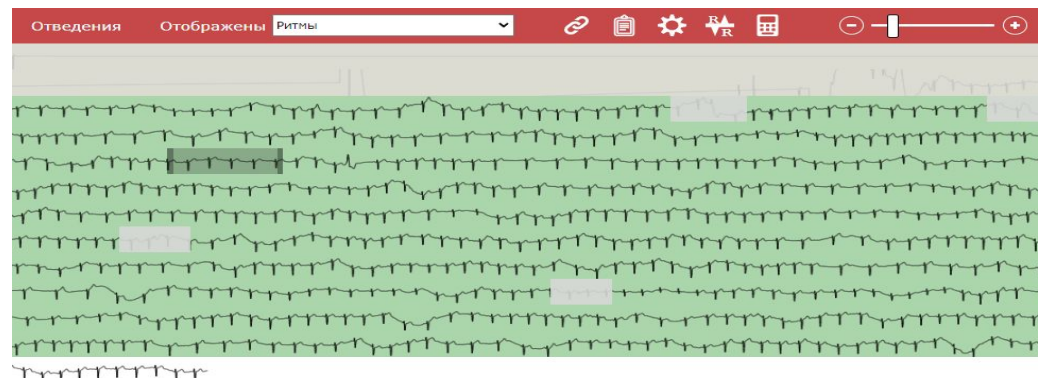


Григорий Осипов

Научные проекты

Разработка программно-аппаратного комплекса on-line мониторинга, диагностики и прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний

- Создание на основе прямых методов и методов ИИ, позволяющих классифицировать данные о работе сердца
- Создание мобильного кардиорегистратора для снятия ЭКГ в 1, 3, 6 и 12 отведениях
- Превентивная работа с жизнеугрожающими состояниями
- Создание и ведение базы данных ЭКГ



Научные направления:

- Построение гипотетических временных континуумов при различных патологиях ССЗ
- Системы краткосрочного и долгосрочного предсказания развития ССЗ
- Анализ данных электрокардиографии и компьютерной томографии методами ИИ





IBG

Институт
биологии старения



**Исследования и
разработки**

Научная экспертиза

Публикации >30

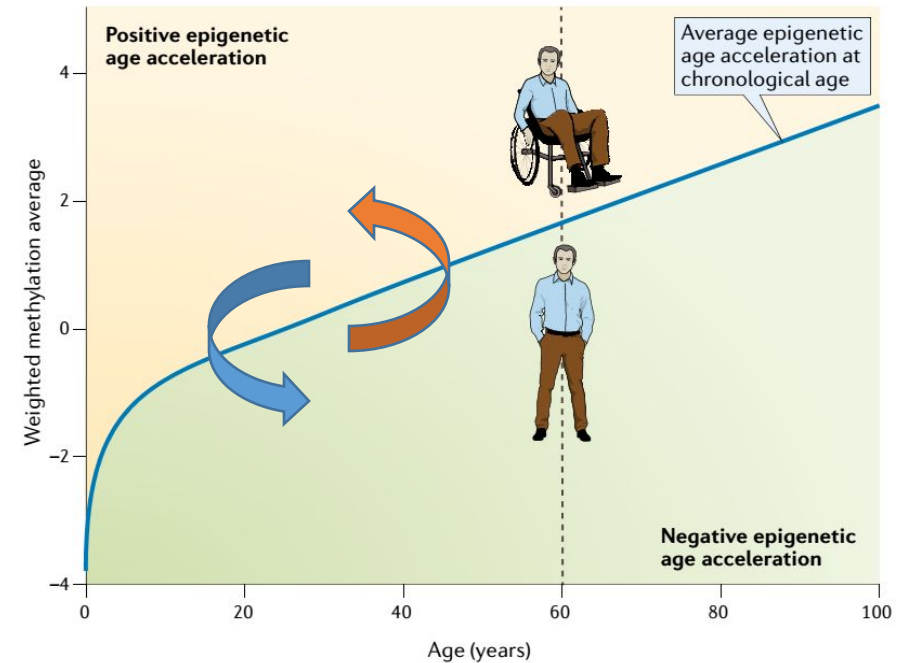
- [1] Moqri M, Biomarkers of Aging Consortium; Moskalev A.,& Gladyshev VN. (2023) Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell*. 31;186(18):3758-3775.
- [2] Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K., ... Franceschi, C., ... & Furman, D. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging* **1**, 598–615 (2021)
- [3] Yusipov, I., Kondakova, E., Kalyakulina, A., ... & Ivanchenko, M. (2022). Accelerated epigenetic aging and inflammatory/immunological profile (ipAGE) in patients with chronic kidney disease. *GeroScience*, 44(2), 817-834.
- [4] Kalyakulina, A., Yusipov, I., Kondakova, E., Bacalini, M.G., Franceschi, C., Vedunova, M. and Ivanchenko, M. (2023). Small immunological clocks identified by deep learning and gradient boosting. *Front. Immunol.* 14:1177611.
- [5] Kalyakulina, A., Yusipov, I., Bacalini, M. G., Franceschi, C., Vedunova, M., Ivanchenko, M. (2022). Disease classification for whole-blood DNA methylation: Meta-analysis, missing values imputation, and XAI. *GigaScience*, 11, giac097.

.....

Биомаркеры возраста и биологические часы

- **Хронологический (календарный) возраст** предполагает соответствие «часов времени» и «часов человека»
- **«Биологический возраст»** - интегративный эффект наследственных (генетических) факторов, влияния окружающей среды, образа жизни, здоровья и возраста на процессы старения

Результат интервенции/коррекции биологического возраста **должен быть измерим**



Биологические часы

PhenoAge

← Биологический возраст ⓘ

Пол
 Мужской Женский

Дата анализа
 2023-10-26

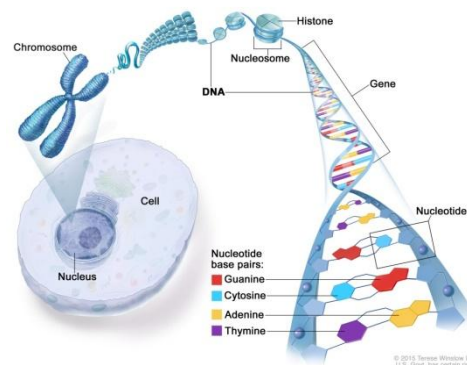
Дата рождения
 1999-07-27

Альбумин 35,0 – 50,0 г/л
 44.4

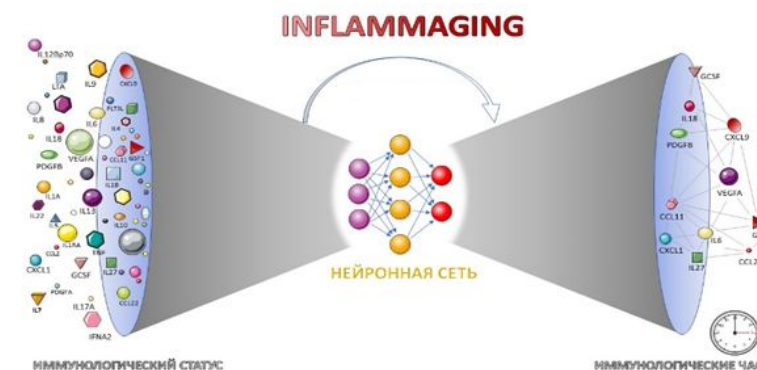
Креатинин 53,0 – 115,0 мкмоль/л
 55.9

Глюкоза 3,1 – 6,7 ммоль/л

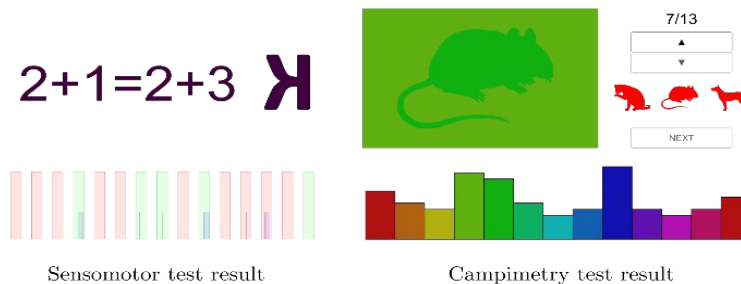
Эпигенетические часы



Иммуновоспалительные часы



Когнитивные часы



Пример: биологические часы PhenoAge (9 биомаркеров крови)

Пол
 Мужской Женский

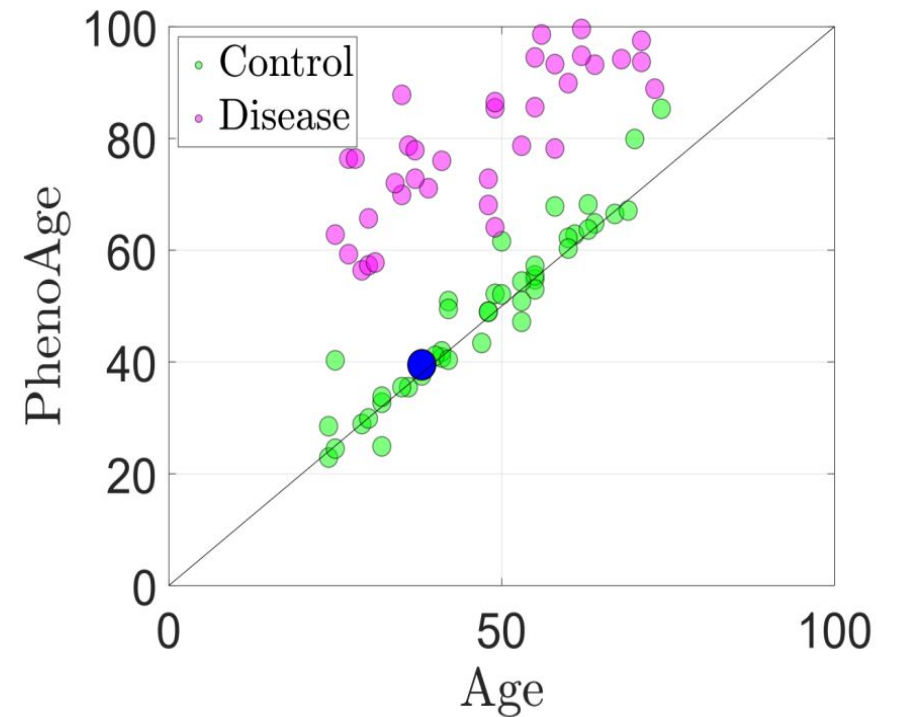
Дата анализа крови
10.03.2021

Дата рождения
01.07.1995

Альбумин	35 — 50 г/л	44.4
Креатинин	53 — 115 мкмоль/л	55.9
Глюкоза	3.1 — 6.7 ммоль/л	5.26
С-реактивный белок (СРБ)	3 — 10 мг/л	2.62
Лимфоциты	19 — 37 %	36
Средний объем эритроцита (MCV)	80 — 104 фл	91
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV)	11.5 — 14.5 %	13
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	0 — 270 Е/л	164.9
Количество лейкоцитов (WBC)	4 — 9 x 10 ⁹ /л	3.47

* Levine et al., An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. Aging. 2018 Apr 18; 10 (4): 573-591.

валидация для РФ
(ННГУ)

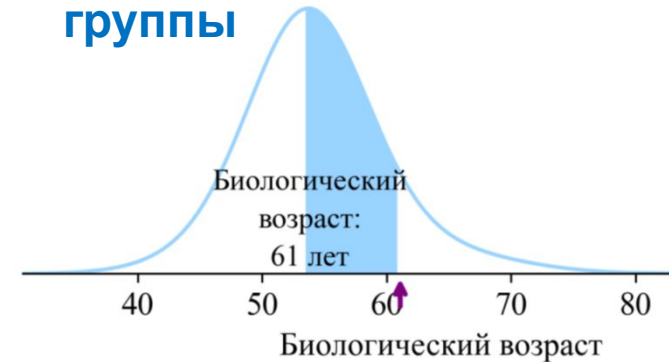


Пример: Биологические часы PhenoAge

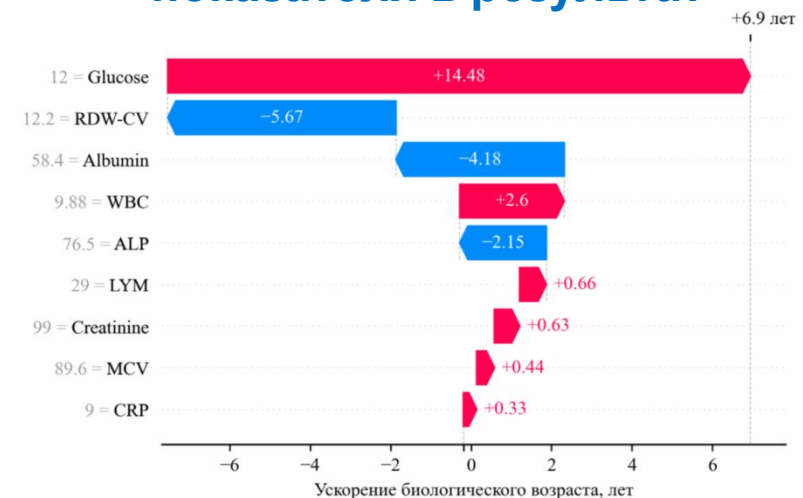
Увеличение биологического возраста (рассчитанного по модели PhenoAge) на один год

- 9 %-ное увеличение риска смертности от всех причин, в том числе от возраст-зависимых заболеваний,
- 10% увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
- 7% от рака
- 20% от диабета
- 9% от хронических заболеваний нижних дыхательных путей
- Связь с количеством сопутствующих заболеваний и показателями физического функционирования человека.

Оценка относительно референсной возрастной группы



Оценка вклада каждого показателя в результат





IBG

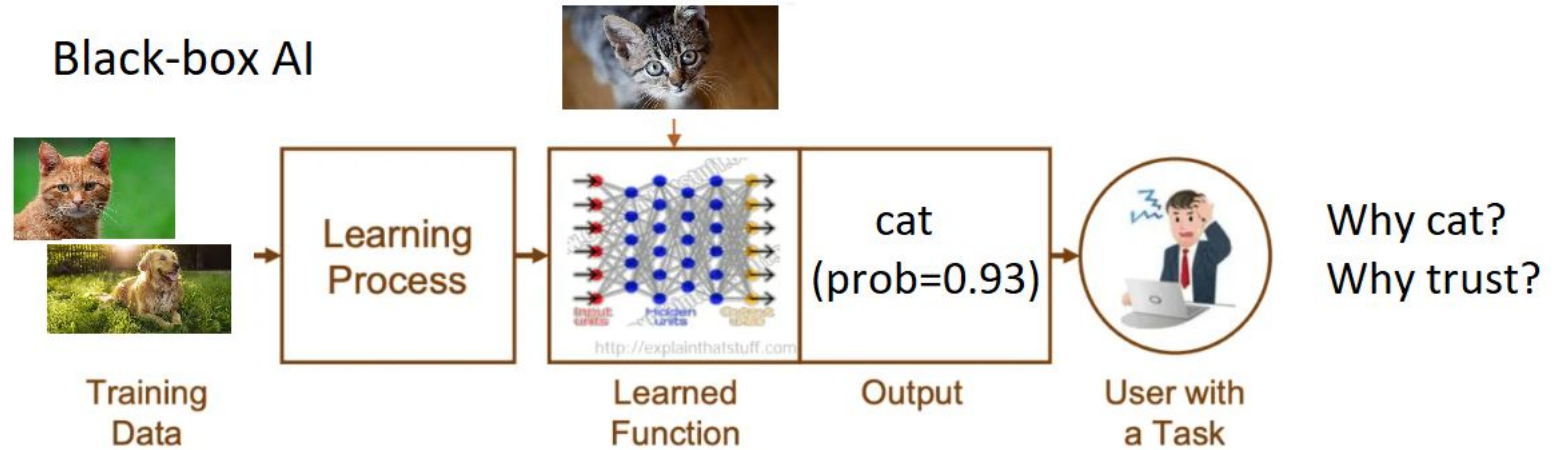
Институт
биологии старения



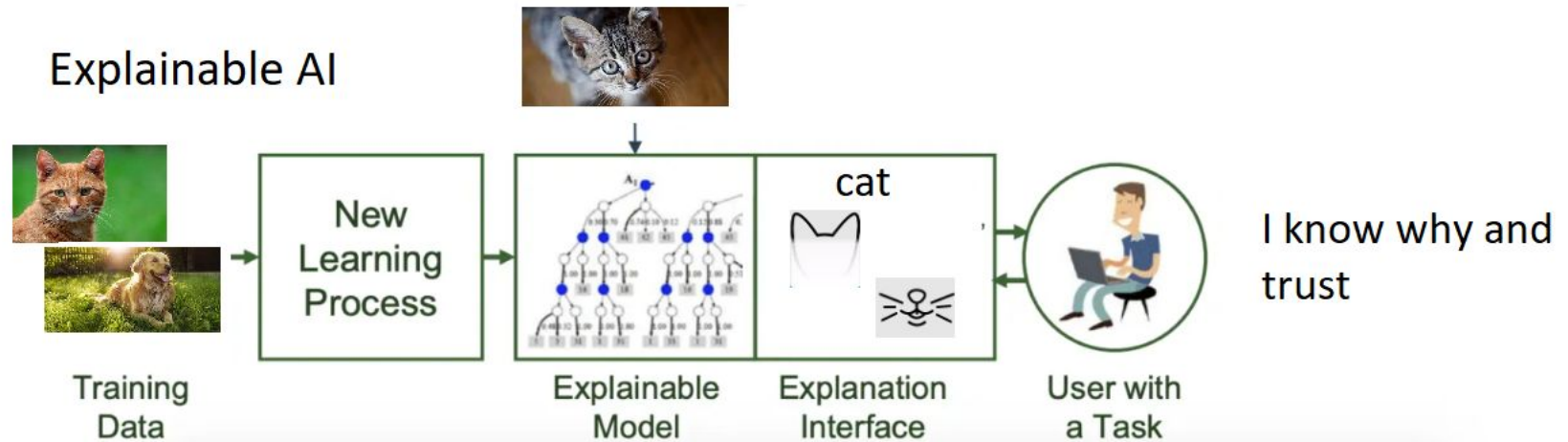
Высокотехнологичные биомаркеры и ИИ

Черный ящик ИИ и объяснимый ИИ: точность и доверие

Обычный ИИ:
результат без
объяснения



Объяснимый ИИ:
перечень
признаков,
на которых основан
ответ

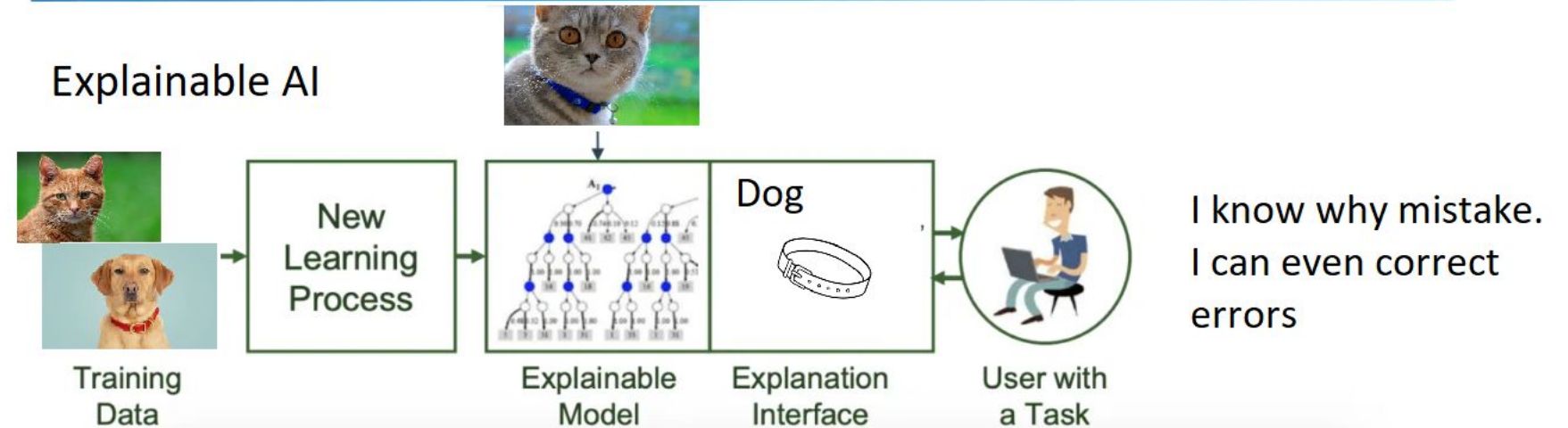
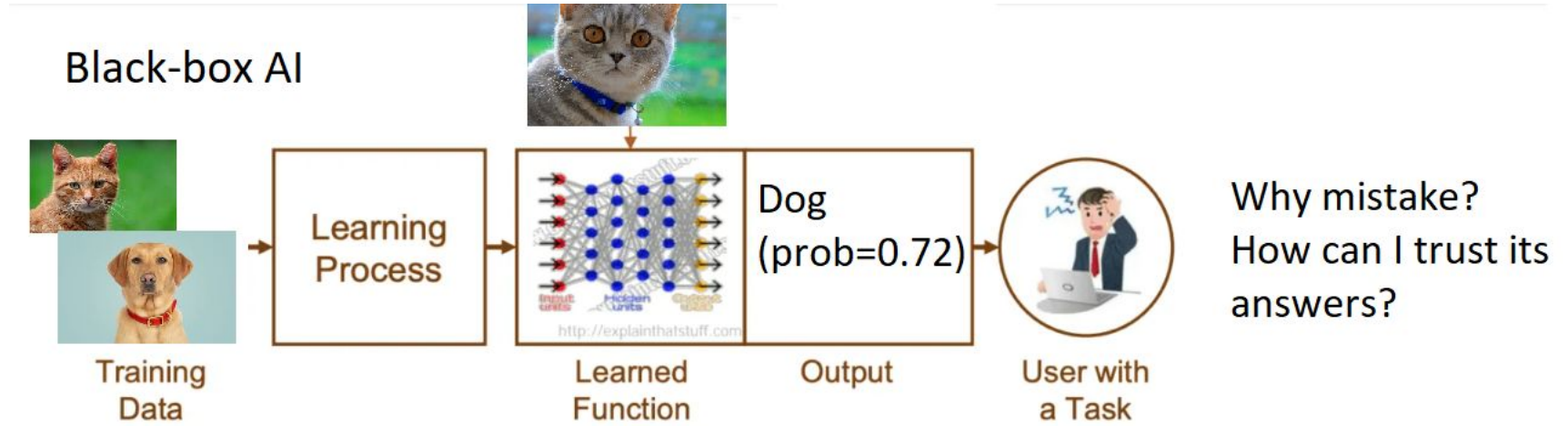


Черный ящик ИИ и объяснимый ИИ: объяснение и исправление ошибок

- Собаки в ошейнике в обучающей выборке
- Кошка в ошейнике определяется как собака

Обычный ИИ: ???

Объяснимый ИИ:
ошибка очевидна и может быть исправлена



Иммуновоспалительные часы (ipAGE)

Мультиплексный анализ цитокинов (технология xMAP)



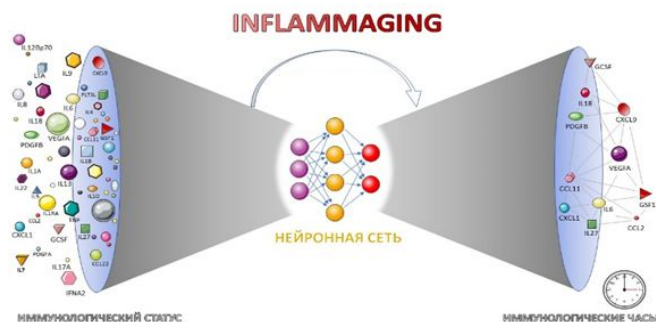
- Малый объем пробы (25 мкл плазмы крови);
- Широкие диапазоны определения (0,2-32000 пг/мл);
- Большой объем информации от 1 образца



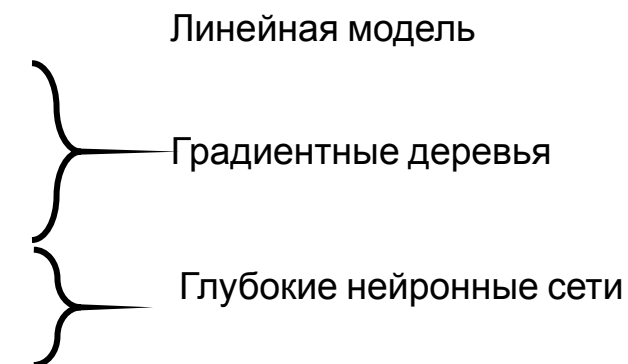
46 про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови

Объяснимость методов ИИ (ХАИ)

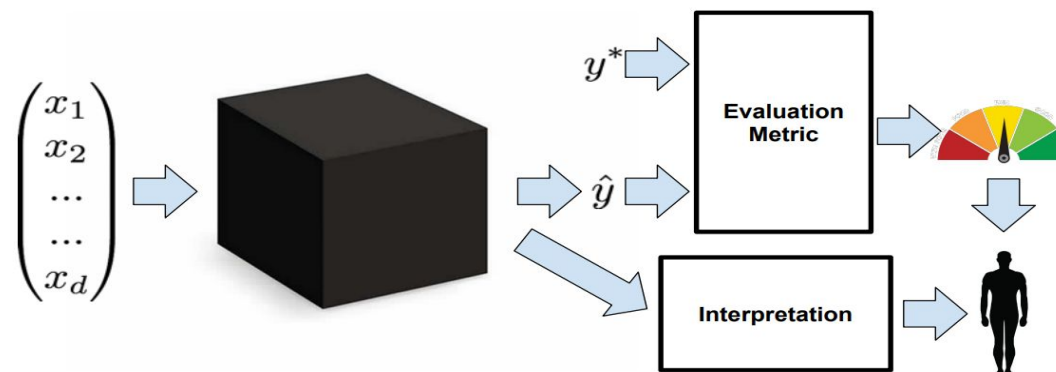
Иммуновоспалительные часы: искусственный интеллект, точность и непрозрачность



Model	$\langle \text{MAE} \rangle (\pm \text{STD})$	MAE (best)
Elastic Net	11.65 (± 0.85)	9.81
XGBoost	9.30 (± 0.97)	7.35
CatBoost	9.01 (± 0.94)	7.56
LightGBM	8.91 (± 0.77)	7.08
TabNet	9.39 (± 1.16)	7.77
NODE	11.14 (± 1.14)	9.15



- Построенные модели являются **нелинейными**, их сложно интерпретировать
- Цель ХАИ - умение интерпретировать предсказания моделей.



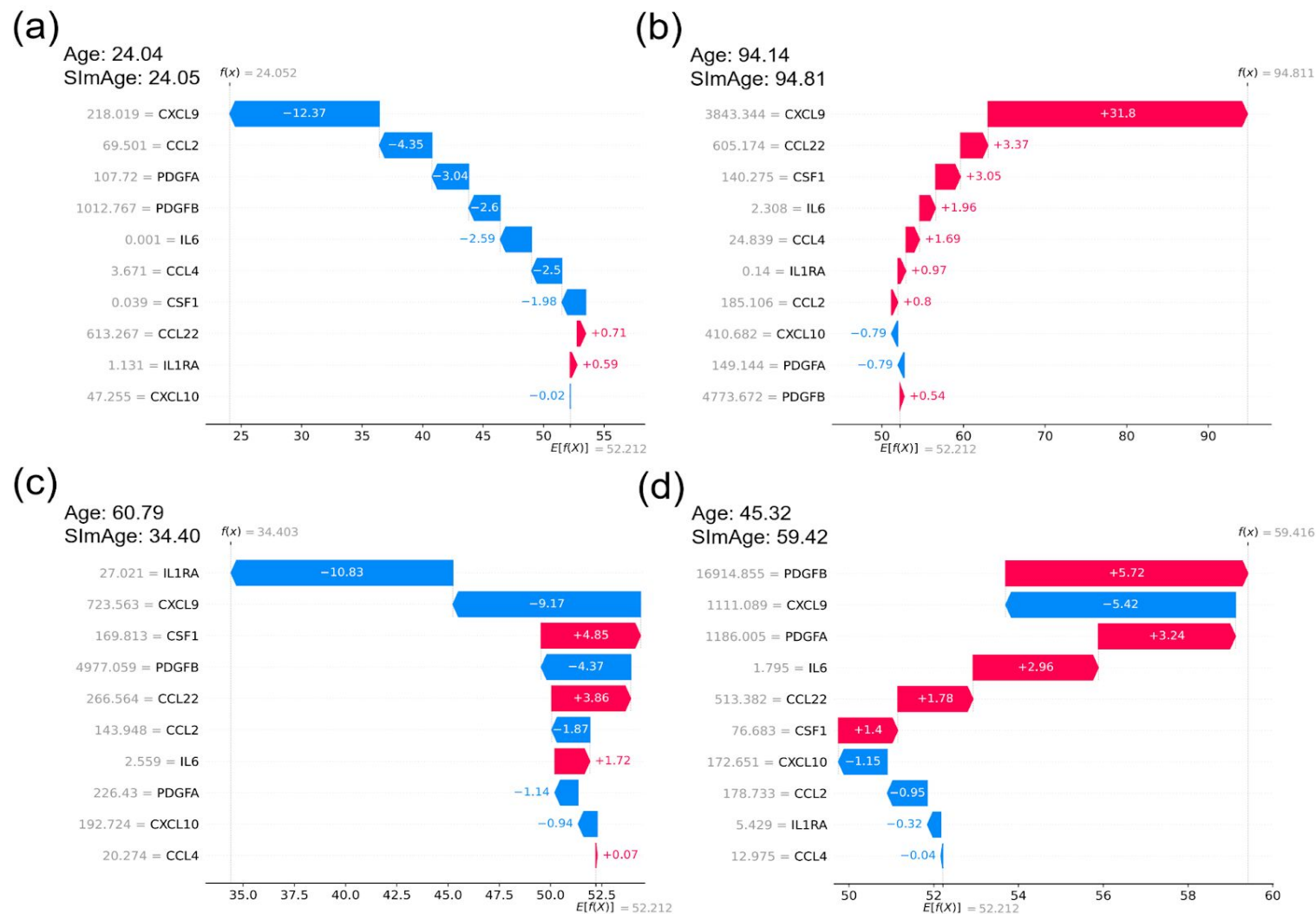
ХАІ в иммуновоспалительных часах

Модель малых иммунологических часов SIMAge представляет собой черный ящик.

Значения SHAP показывают, как конкретное значение каждого цитокина для определенного человека изменяет базовый прогноз модели.

Примеры локальной объяснимости:

- a) Малый хронологический возраст, малый биологический возраст
- b) Большой хронологический возраст, большой биологический возраст
- c) Большой хронологический возраст, малый биологический возраст
- d) Малый хронологический возраст, большой биологический возраст





IBG

Институт
биологии старения



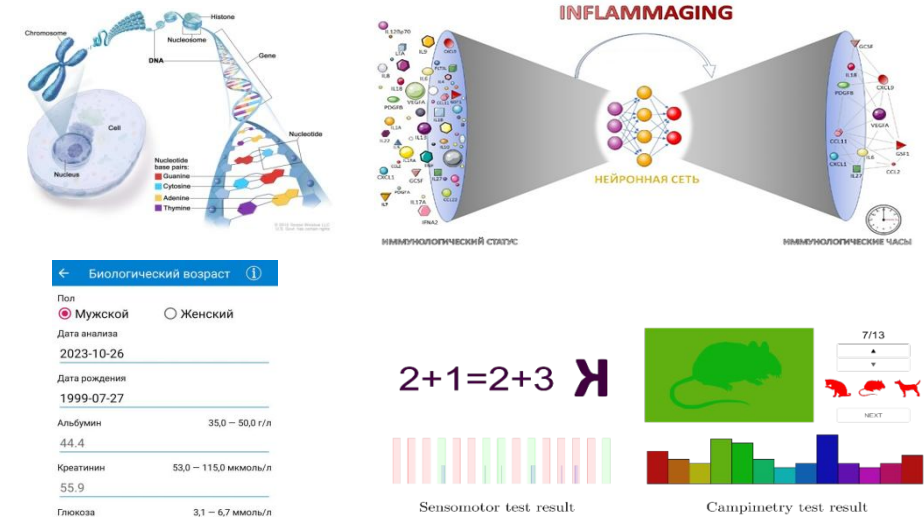
**ННГУ &
Мрия**

Высокотехнологичные тесты на биологический возраст в анти-эйдж лабораторной диагностике

- персонализированный профиль биомаркеров
- анализ и интерпретация методами ИИ
- ускоренное старение и аномалии
- риски и ранние признаки развития возраст-зависимых заболеваний
- рекомендации по медикаментозной и диетологической коррекции общего состояния и отдельных отклонений в биомаркерах
- однократное обращение
- мониторинга состояния постоянного клиента

Разработка прогностических моделей для собственных (оригинальных) анти-эйдж тестов

- брендированные диагностические методики ИИ
- собственные используемые и планируемые к использованию в клинике лабораторные



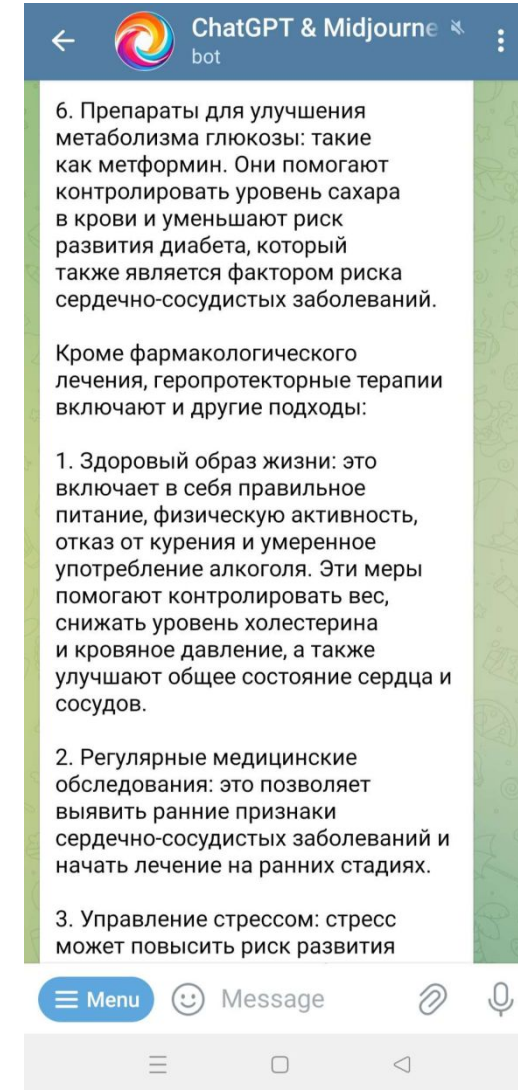
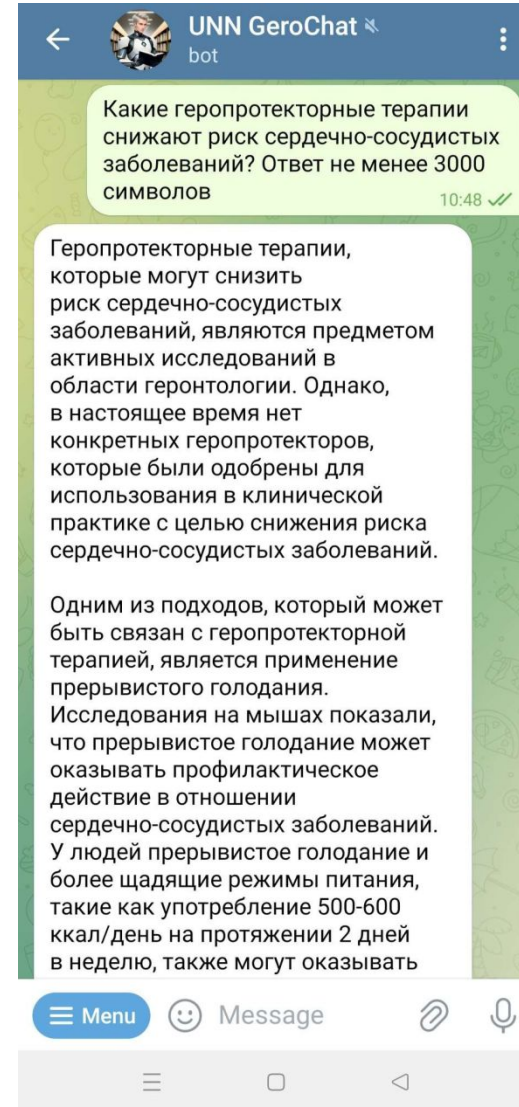
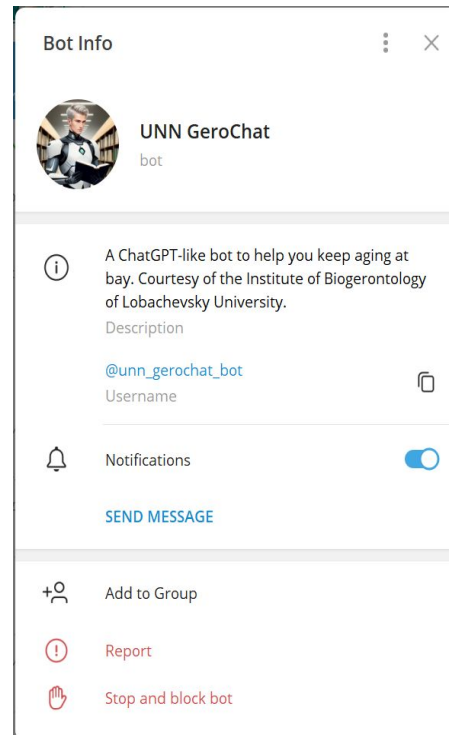
Доказательные исследования эффективности

- Рекреационных мероприятий и геропротекторных терапий
- медикаментозных и немедикаментозных интервенций для анти-эйдж коррекции

Экспертный чат-бот на основе больших языковых моделей ИИ

Специализированные обученные языковые модели

- Глубокие, достоверные и актуальные ответы
- Информационная поддержка для клиентов
- Обучающий инструмент для профильных специалистов
- Справочно-рекомендательная система для практикующих специалистов



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

2023

14-16 Ноября 2023 | Москва, ГК «Космос»

1 ДЕНЬ 14 НОЯБРЯ	
10:00–12:30 БОЛЬШОЙ ЗАЛ КОНГРЕССОВ	ПРОГРАММА ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
ПРЕДСЕДАТЕЛИ	Юдин Сергей Михайлович, Шипулин Герман Александрович, Чехонин Владимир Павлович, Иванов Андрей Михайлович, Чуланов Владимир Петрович, Куцев Сергей Иванович, Имянитов Евгений Наумович
10:00–10:30	Приветственное слово СКВОРЦОВА ВЕРОНИКА ИГОРЕВНА д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН Руководитель ФМБА РОССИИ ПЛУТНИЦКИЙ АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ д.м.н., профессор Заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации ЮДИН СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ д.м.н., профессор ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» ФМБА России, г. Москва ЧЕХОНИН ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ д.м.н., профессор, академик РАН ФГБУ «Российская академия наук» г. Москва
10:30–10:50	Инфекционные болезни как глобальная угроза в современном мире ЧУЛАНОВ ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва
10:50–11:10	В ожидании «Болезни X»: план подготовки России к следующей пандемии ШИПУЛИН ГЕРМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ
11:10–11:30	Inflammaging from theory to practice CLAUDIO FRANCESCHI PhD, Prof. University of Bologna, Italy



15:00–18:00
БОЛЬШОЙ ЗАЛ
КОНГРЕССОВ

ПРОГРАММА

НЕ ВХОДИТ В ПРОГРАММУ НМО

СЕКЦИЯ 29

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ДОЛГОЛЕТИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ	Москалев Алексей Александрович, Claudio Franceschi
15:00–15:20	The unexpected complexity of human longevity CLAUDIO FRANCESCHI PhD, Prof. University of Bologna, Italy
15:20–15:50	Genome instability in aging and longevity: Insights from single-cell and single-molecule approaches JAN VIJG PhD, Prof. Albert Einstein College of Medicine, New York
15:50–16:10	Омолаживающие эффекты клеточного репрограммирования могут быть отделены от потери тканевой идентичности ДМИТРИЕВ СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ к.б.н. Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова
16:10–16:40	Ovarian Aging: A Target for Geroprotection in Women YOUSIN SUH PhD, Prof. Albert Einstein College of Medicine, New York
16:40–17:00	Иммунновоспалительные биологические часы на основе моделей объяснимого искусственного интеллекта ИВАНЧЕНКО МИХАИЛ ВАСИЛЬЕВИЧ д.ф.-м.н. ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского", г. Нижний Новгород