

АННОТАЦИЯ

проекта «Разработка и внедрение системы молекулярно-генетической профилактики врожденных пороков сердца мультифакториального генеза»

Соответствие проекта тематике заявленной научной платформе «Репродуктивное здоровье». Предлагаемый проект связан с разработкой и внедрением молекулярно-генетической тест-системы в диагностику предрасположенности к врожденным порокам развития сердца (ВПС) мультифакториального генеза: дефектов межжелудочковой (ДМЖП) и предсердной перегородок (ДПП). Исследование направлено на совершенствование первичной профилактики распространенной врожденной патологии в неонатологии и кардиологии. Результаты проекта будут способствовать снижению показателей заболеваемости, высокого риска инвалидности и смертности.

Использование в проекте современных молекулярно-генетических технологий позволит получить и внедрить в клиническую практику тест-систему диагностики маркеров предрасположенности к ВПС. Данный метод профилактики является инновационным.

Разработанная в результате проекта молекулярно-генетическая тест-система будет основой ранней профилактики изучаемых ВПС мультифакториального генеза и включает маркеры полиморфизмов генов системы детоксикации ассоциированных с изучаемой патологией. Сформированный в результате завершения проекта, алгоритм первичной профилактики ВПС усовершенствует существующие стандарты оказания этого вида медицинской помощи семьям, имеющим наследственную отягощенность и повысит экономическую эффективность затрат практического здравоохранения.

Актуальность исследования. Врождённые пороки сердца – это тяжелые аномалии развития сердечно-сосудистой системы с высокой степенью летальности на первом году жизни, являющиеся одной из главных причин детской смертности в целом, определяет данную патологию как одну из важнейших медицинских и социальных проблем. В структуре врожденных пороков развития (ВПР), приводящих к инвалидности в России, ВПС занимают ведущее место – 27,7% [Минайчева Л.И. и соавт., 2008]. Частота ВПС в России среди новорожденных в среднем составляет 3,88-9,2‰ [Крикунова Н.И. и соавт., 2002; Антонов О.В. и соавт., 2005; Андреева Л.П. и соавт., 2006; Минайчева Л.И. и соавт., 2008], а в зарубежных странах - от 3,5 до 14,5‰ [Begi H. et al., 2003; Cybron T. et al., 2006]. Распространенность ВПС у детей первого года жизни в Московской области составляет - 8,42‰ (Л.А.Жученко и соавт., 2006). В структуре всех изолированных ВПР, зарегистрированных в Краснодарском крае, пороки сердечно-сосудистой системы у детей составили 18,10%, а в структуре ВПС: ДМЖП - 46,01%, ДПП - 14,97% [Панкова Е.Е. и др., 2009]. В 90% случаев ВПС имеет мультифакториальный генез.

Оказание медико-социальной помощи детям с ВПС требует значительных экономических затрат и зачастую является малоэффективным. В связи с этим основные усилия медицинского сообщества должны быть направлены на профилактику пороков.

В последние десятилетия в связи со стремительным развитием молекулярно-генетических технологий, расшифровкой кодирующей части генома человека открылись широкие перспективы для определения генетической компоненты подверженности к врожденным порокам развития. К настоящему времени уже известны данные о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к ВПР мультифакториальной природы [Isotalo P.A., 2000; Rosenberg N., 2002; Kolling K., 2004; Dutta S., 2005; Parle-McDermott A., 2006]. Однако, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и в разработке высокоразрешающих методов анализа ДНК, по-прежнему, известно относительно небольшое число генов, которые частично объясняют природу и отдельные механизмы развития ВПР.

Достаточно актуальным является идентификация в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде обитания [Спицын В.А., 2008]. К таким генам можно отнести главным образом гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК).

Указанный класс генов представляют собой основной объект для исследований этиологии мультифакториальных заболеваний, в том числе и распространенных ВПР [Полоников А.В., 2006; Полоников А.В. с соавт., 2008; Солодилова М.А. и соавт., 2009]. В связи с потенциальной вовлеченностью генов ФБК в этиологию и патогенез изучаемых ВПС очень важно осуществить молекулярно-генетический анализ вклада полиморфизма указанных генов в формирование предрасположенности к ДМПП и ДМЖП: выяснить ведущие причины изучаемых пороков, понять природу гетерогенности их патогенеза и наметить эффективные пути их профилактики.

Одним из профилактических мероприятий является генотипирование на полиморфизмы генов участвующих в предрасположенности к формированию ВПР у плода. Однако остаются мало изучены молекулярно-генетические маркеры ВПР мультифакториального генеза. Современные достижения медицинской геномики дают возможность проводить генетическое тестирование с целью выявления потенциальных генов, определяющих риск развития ВПР. Разработка персонализированных подходов к первичной профилактике ВПС представляет наиболее актуальную проблему медицины будущего.

Цель исследования: разработать молекулярно-генетическую тест-систему, направленную на диагностику ДНК-маркеров предрасположенности к врожденному дефекту межжелудочковой и предсердной перегородок для персонализации подходов к профилактике ДМЖП и ДПП.

Степень готовности проекта. К настоящему времени проведен сбор первичного материала, проведены клинические исследования детей с ДМЖП и ДПП, генеалогический анализ родословных 145 семей, выделена ДНК из 592 образцов крови и сформирован ДНК-банк (дети с ВПР, их родители, группа контроля), проведена амплификация полиморфизмов CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, NAT2, ABCB1. Проведен статистический анализ, результаты исследования опубликованы в научных статьях.

Для выполнения проекта в ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России функционирует современная научная лаборатория молекулярно-генетических исследований в которой работают специалисты имеющие должную подготовку. Имеется возможность привлечения к выполнению исследования по предлагаемому проекту молодых специалистов. Для завершения проекта необходимо исследование других полиморфизмов генов ФБК.

Научный коллектив.

Лазарев К.Ю. – доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент;

Гусарук Л.Р. - доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат биологических наук, доцент;

Почешхова Э.А. – профессор доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент;

Матулевич С.А. - профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России доктор медицинских наук;

Брайко О.П. - ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Корхмазова С.А. - ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук;

Панкова Е.Е. - ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук;

Водяникова Л.В. – клинический ординатор кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Якименко И.А. - клинический интерн кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Нещерет Е.А. – студент 2 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Финансовая модель.

- Цель проекта – получение гранта для завершения исследования.

- Участники проекта – инициативная группа.
- Основная информация о проекте – разработка молекулярно-генетической тест-системы определения маркеров предрасположенности к формированию врожденного дефекта межжелудочковой и предсердной перегородок.
- Реализация проекта.
 1. аренда помещений, включая электро- и водоснабжение – 1 500 000 руб.
 2. Приобретение лабораторного пластика – 400 000 руб.
 3. Приобретение ферментов, смеси нуклеотидов – 150 000 руб.
 4. Приобретение праймеров и зондов – 150 000 руб.
 5. Заработная плата сотрудников – 1 800 000 руб.
 6. Приобретение оргтехники, офисных расходных материалов – 100 000 руб.
 7. Командировочные расходы – 100 000 руб.

Таким образом, предполагаемый объем финансирования проекта – 4 200 000 руб.
- Основные этапы проекта

2015г – амплификация ДНК на 8 полиморфизмов генов системы детоксикации, статистический анализ, написание 3 научных статей;

2016г – амплификация ДНК на 10 полиморфизмов генов системы детоксикации, статистический анализ, написание 5 научных статей;

2017г – разработка молекулярно-генетической тест-системы, разработка алгоритма первичной профилактики ВПС, формирование отчета проекта.
- Договоренности и поддержка – имеется согласие администрации ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России на проведение проекта в научной лаборатории молекулярно-генетических исследований.
- Экономические показатели эффективности - внедрение результатов исследования и разработанные статистические регрессионные модели вероятностного прогнозирования риска развития патологии позволит снизить частоту заболеваемости ВПС путем проведения их первичной профилактики, что, в конечном счете, позволит существенно снизить экономические затраты на лечение и реабилитацию пациентов с данной патологией.
- Оценка рисков

Группа рисков	Риск	Степень негативного воздействия	Вероятность наступления	Упреждающие меры
Рыночные	Отсутствие спроса на услугу	50%	25%	Проведение ряда маркетинговых мероприятий. Сотрудничество с ЛПУ.
	Появление компании - конкурента	25%	50%	Получения патента на услугу
Организационные	Отсутствие доступа к	75%	25%	Установление дого-

	оборудованию и материалам			воренностей с лабораторией
Технологические	Малое количество генов, ассоциированных с развитием ВПС	75%	25%	Расширение поисков за счет анализа большего числа генов
Финансовые	Отсутствие средств для проведения основных этапов проекта	100%	50%	Подготовка детального бизнес-плана

Наиболее значимым риском проекта на текущей стадии является отсутствие средств для завершения основного исследования.

Инновационные результаты, их новизна. Впервые будет проведен комплексный анализ ассоциации полиморфных вариантов генов системы детоксикации патогенетически важных в развития ВПС у русских жителей Краснодарского края. Впервые будет изучен характер взаимодействия между полиморфными вариантами генов и установлен их вклад в формировании генетической компоненты подверженности к ВПС. Впервые будет разработана и предложена молекулярно-генетическая тест-система для прогнозирования развития распространенных тяжелых пороков сердца – ДМЖП и ДПП.

Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях. По предлагаемому научному проекту опубликовано 23 научных работ, из них в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, - 7 (включая статьи в журналах «Медицинская генетика», «Кубанский научный медицинский вестник», «Научные ведомости Белгородского государственного университета», «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»», «Врач-аспирант»).

Материалы предлагаемого проекта не выдвигались для участия в конкурсах на получение гранта.