

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета
Д 75.2.020.01 при Автономной научной некоммерческой организации
высшего образования Научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
по диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук Ахмедова Тимура Артыковича
на тему: «Биологические маркеры развития саркопении и
обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого
возраста с саркопенией и артериальной гипертензией»**

Для рассмотрения работы Т.А. Ахмедова была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: з.д.н. РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюнян (председатель); з.д.н. РФ, д.м.н., проф. И.М. Кветной; д.б.н. И.Г. Попович.

Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии») и в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» при участии научного консультанта з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Г.А. Рыжак.

Диссертация была апробирована 8 июня 2022 г. протокол №5 на заседании Проблемной комиссии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и рекомендована к защите на Диссертационном совете Д 75.2.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 3.1.31 - геронтология и гериатрия.

Актуальность исследования.

Активное развитие биологии в настоящее время привело к появлению целого ряда новых направлений, изучающих применения биологических маркеров в качестве предикторов различных заболеваний.

Заболеваемость в Российской Федерации имеет постоянную тенденцию к развитию, что, в свою очередь, коррелирует с ростом доли пожилого населения, а также с технологическим прогрессом, позволяющим более эффективно диагностировать заболевания при помощи новых методов обследования.

Ограничение передвижения является признанным и наиболее информативным маркером старения. В настоящее время изменения в системе локомоции опосредуются взаимодействиями между костной, мышечной и жировой тканями и, соответственно, сигнальными молекулами, которые ими продуцируются – адипокинами, миокинами и

остеокинами. Биологическим и клиническим примером такого рода взаимодействия является новая болезнь, присущая старению – саркопения.

Саркопения - это патологическое состояние, развивающееся у людей старшего возраста. Оно представляет собой потерю мышечной силы и массы у пожилых людей и является распространенным заболеванием, что приводит к появлению неблагоприятных последствий для здоровья. В связи с влиянием саркопии на качество жизни, инвалидизацию и смертность в настоящее время необходима большая осведомленность в правильной идентификации этого состояния и разработка его биологических иммуноэндокринных маркеров.

Исследования по биологическому обоснованию профилактики и лечения саркопии набирают оборот, но при этом многие вопросы до сих пор остаются без ответа. Саркопения у пожилых людей в настоящее время стала основным объектом исследований и дискуссий в области биогеронтологии и здравоохранения из-за ее влияния на заболеваемость, смертность, качество жизни, а также частоту обращаемости за медицинской помощью. Несмотря на свою клиническую значимость, саркопения остается малоизученной. Отчасти это связано с отсутствием доступных диагностических тестов и единых диагностических критериев. Лечение саркопии также не однозначно и, в первую очередь, направлено на укрепление мышц и тренировку походки. Фармакологических средств, имеющих высокую доказательную базу, для лечения саркопии не существует.

По последним данным в Российской Федерации распространенность саркопии среди лиц пожилого возраста достигает 22,1%, среди лиц старческого возраста - 35,2%. С одной стороны, развитие саркопии вносит большой вклад в снижение функциональности, а с другой стороны - одной из проблем здравоохранения РФ является гиподиагностика такого состояния как саркопения. Саркопения значима с точки зрения коморбидности, так: при саркопии в сочетании с остеопорозом увеличивается риск падений и переломов; достоверно снижается активность в повседневной жизни; достоверно снижается качество жизни за счет параметра «физическое функционирование»; чем ниже мышечная масса, тем выше уровень смертности. В конечном итоге это приводит к снижению функциональности и индивидуальной жизнеспособности, дефициту самообслуживания.

Интересным фактом является то, что часто у пожилых людей сочетаются артериальная гипертензия как наиболее частое соматическое заболевание и саркопения как гериатрический синдром. Однако, несмотря на это, работ, которые исследовали бы эти два процесса с единых патофизиологических позиций практически нет. Хотя известно, что и при артериальной гипертензии развиваются биологические процессы, потенциально изменяющие метаболизм жировой ткани, в частности, адипокинов, что влияет на костную и мышечную ткани.

С точки зрения социальной значимости артериальная гипертензия и саркопения имеют одинаково значимые последствия, ведущие к снижению качества жизни.

Таким образом, разработка биологических основ реабилитационно-профилактических программ при саркопении с учетом влияния коморбидности с сопутствующей соматической патологией внесет существенный вклад в повышение эффективности помощи людям с саркопенией.

Наиболее значимые результаты, полученные в работе.

Теоретическое обоснование программ геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении позволило обосновать включение в программы профилактики и реабилитации при саркопении таргетного нутритивного сопровождения.

С практической точки зрения оно направлено на управление ведущими компонентами патофизиологического геронтологического континуума, а именно: на подавление процессов инфламэйджинга, уменьшение выраженности оксидативного стресса, активацию энергетического обмена, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами, что способствует на органном уровне улучшению показателей мышечной функции, а на организменном – улучшению показателей скорости походки, передвижения, устойчивости и качества жизни, связанного со здоровьем.

Применение таргетных программ профилактики и реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении снижает риск развития саркопении на 19,5%, повышает двигательную активность на 39,1%, повышает степень самообслуживания на 19,6%.

Результаты данного исследования могут быть использованы в амбулаторно-поликлинических учреждениях, терапевтических и кардиологических отделениях городских больниц, многопрофильных медицинских центрах, на кафедрах геронтологии и гериатрии, патофизиологии, биохимии, терапии в системе последипломного медицинского образования, а также в биogerонтологических и клинических исследованиях.

Внедрение системы таргетной нутритивной поддержки пожилых пациентов, направленной на управление ведущими компонентами патофизиологического геронтологического континуума, а именно – подавление процессов инфламэйджинга, уменьшение выраженности оксидативного стресса, активация энергетического обмена, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами, в практику многопрофильного стационара способствует на органном уровне улучшению показателей мышечной функции, а на организменном – улучшению показателей скорости походки, передвижения, устойчивости и качества жизни, связанного со здоровьем.

Выявленные биологические маркеры патофизиологического геронтологического континуума: фактор некроза опухоли – альфа, интерлейкин-1 бета, интерлейкин-4, соотношение уровней экспрессии CD4/CD8, С-реактивный белок при сочетании саркопении и артериальной гипертензии позволяют диагностировать развитие инфламэйджинга у пациентов пожилого возраста.

Достоверность работы обеспечена достаточным объемом исследований, большой базой медицинских данных пациентов пожилого возраста, страдающих саркопенией и артериальной гипертензией; применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования (иммунохемилюминесцентный, биохимический, проточная цитометрия, иммунотурбодиметрический), анкетированием пациентов лечащими врачами, а также методами математико-статистической обработки полученных данных.

Новизна работы.

В диссертационной работе впервые показано, что из всего широкого спектра соматической и гериатрической патологии наиболее частым вариантом патофизиологического геронтологического континуума является сочетание саркопении и артериальной гипертензии, при котором снижается качество жизни людей и увеличивается «красная зона» развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловлено нарушением системы иммуноэндокринных взаимодействий между костной, мышечной и жировой тканями, в основе которых лежат явления инфламэйджинга.

При проведении диссертационного исследования доказано, что саркопения и артериальная гипертензия патогенетически связаны, а сила мышц слабеет вместе с увеличением жесткости артерий, причем фактор увеличения жесткости артерий начинает иметь свое патофизиологическое значение уже на стадии динапении.

Доказано, что при саркопении и артериальной гипертензии имеют место общие патофизиологические механизмы в виде оксидативного стресса. Оксидативная стрессорная активность характеризуется повышением уровня глутатион-пероксидазы в эритроцитах, неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови. Инфламэйджинг сопровождается увеличением соотношения уровней экспрессии CD4/CD8 и характеризуется повышенным содержанием в сыворотке крови таких провоспалительных маркеров как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1-бета, С-реактивный белок. Эти изменения усугубляются нейроиммуноэндокринным дисбалансом в виде прогрессивного снижения в сыворотке крови уровней тестостерона, прогестерона, соматостатина и инсулиноподобного фактора роста, что в итоге приводит к нарушению показателей энергетического обмена у людей пожилого возраста.

Впервые показана биологическая эффективность оптимизированных на основе полученных данных таргетных программ профилактики развития саркопении и реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией, подтвержденная снижением выраженности оксидативного стресса и процессов инфламэйджинга. В частности, показано, что после применения таргетных программ через 3 месяца достоверно улучшаются показатели, отражающие процессы инфламэйджинга в виде снижения уровня фактора некроза опухоли в 1,4 раза, провоспалительного интерлейкина-1-бета в 1,5 раза, повышения уровня противовоспалительного интерлейкина-4 в 1,4 раза. Протекция оксидативного статуса выражается в снижении уровня глутатионпероксидазы в эритроцитах в 1,4 раза, уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови в 1,6 раз.

Теоретическая значимость.

Выявлено наиболее характерное патологическое состояние, которое в наибольшей степени распространено у людей с саркопенией, - артериальная гипертензия. При этом первичным звеном в патофизиологическом геронтологическом континууме является артериальная гипертензия, при которой создаются предпосылки для развития динапенических, а в дальнейшем и саркопенических процессов, при этом параллельно наблюдается и остеопенические процессы.

Впервые обозначены биологические маркеры единого патофизиологического геронтологического континуума, включающего в себя сочетание саркопении и артериальной гипертензии, характеризующие процессы инфламэйджинга, проявляющегося в повышенном содержании в сыворотке крови фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 бета, интерлейкина-4, соотношение уровней экспрессии CD4/CD8, C-реактивного белка.

Теоретическое обоснование программ геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении позволило обосновать включение в программы профилактики и реабилитации при саркопении таргетного нутритивного сопровождения.

Практическая значимость.

С практической точки зрения результаты диссертационного исследования позволяют влиять на ведущие компоненты патофизиологического геронтологического континуума, а именно – подавление процессов инфламэйджинга, уменьшение выраженности оксидативного стресса, активацию энергетического обмена, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами, что способствует на органном уровне улучшению показателей мышечной функции, а на организменном – улучшению показателей скорости походки, передвижения, устойчивости и качества жизни, связанного со здоровьем.

Применение таргетных программ профилактики и реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении снижает риск развития саркопении на 19,5%, повышает двигательную активность на 39,1%, повышает степень самообслуживания на 19,6%.

Результаты исследования используются в лечебно-диагностической практике амбулаторно-консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательской работе лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке ординаторов и повышении квалификации врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, в научной и лечебной работе Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», г. Москва, в клинической работе автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

Рекомендации для дальнейшего использования результатов, полученных в работе.

Для повышения качества оказания медицинской помощи людям пожилого возраста с саркопенией рекомендуется включать в программы профилактики и реабилитации при саркопении таргетного нутритивного сопровождения, направленного на управление ведущими компонентами патофизиологического геронтологического континуума.

С целью оценки риска развития патофизиологического геронтологического континуума, сочетающего одновременное развитие саркопении и артериальной гипертензии, у лиц пожилого возраста рекомендуется использовать биологические маркеры: концентрации фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 бета, соотношения уровней экспрессии CD4/CD8, С-реактивного белка, незэстерифицированных жирных кислот, глутатион-пероксидазы в эритроцитах, уровень перекисного окисления липидов по показателю диеновых конъюгатов.

Поскольку применение таргетных программ профилактики и реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении

позволяет снизить риск развития саркопении на 19,5%, повышает двигательную активность на 39,1% и повышает степень самообслуживания на 19,6%, то рекомендуется использовать результаты диссертационного исследования в работе гериатрических учреждениях для улучшения прогноза и качества жизни пациентов пожилого возраста с саркопенией.

Заключение.

На основании вышеизложенного, диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук Ахмедова Тимура Артыковича «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией» может быть оценена как законченная самостоятельная научно-квалификационная работа, которая полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, содержит решение актуальной научной проблемы для современной геронтологии и гериатрии, заключающееся в уточнении роли биологических маркеров для диагностики патофизиологического геронтологического континуума (саркопения и артериальная гипертензия) у людей пожилого возраста, разработана программа таргетной нутритивной поддержки пациентов пожилого возраста для профилактики и реабилитации и может быть принята к защите по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Москалев Алексей Александрович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория геропротекторных и радиопротекторных технологий, заведующий лабораторией, 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 28.

Агарков Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Юго-Западный государственный университет", профессор кафедры биомедицинской инженерии, 305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

Кухарчик Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт

медицинского образования, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Предлагается направить работу Ахмедова Тимура Артыковича «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией» на отзыв Ведущего учреждения в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

№	ФИО, ученая степень, звание	Должность, место работы
1.	Кочетов Анатолий Глебович доктор медицинских наук, профессор	Руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства Здравоохранения РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
2.	Кореневский Андрей Валентинович, доктор биологических наук	Ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУН НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3.
3.	Саканян Елена Ивановна, доктор фармацевтических наук, профессор	Директор по науке Акционерного общества «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам» «Микроген». 115088, Россия, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2.
4.	Татарина Ольга Викторовна, доктор медицинских наук	Главный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Республики Саха Министерство здравоохранения Республики Саха, г. Якутск, ул. Кирова, дом 18, блок Б, офис 103.

5.	Шахнович Павел Геннадьевич доктор медицинских наук	Начальник кардиологического центра, ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь им. Акад. Н.Н. Бурденко" Министерства обороны РФ, 105094, г. Москва, Госпитальная площадь д. 3.
6.	Малютина Елена Станиславовна, доктор биологических наук, доцент кафедры патологии	Доцент кафедры патологии государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.
7.	Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор	Заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019. Смоленск, ул. Крупской, 28.
8.	Марьянович Александр Тимурович, доктор биологических наук, профессор	Зав. кафедрой нормальной физиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, г. Санкт- Петербург, Пискаревский пр., 47.

Предполагаемый срок защиты:

«09» декабря 2022 г.

Председатель комиссии:

з.д.н. РФ, доктор биологических наук,
профессор

А.В. Арутюнян

Члены комиссии:

з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,
профессор

И.М. Кветной

доктор биологических наук

И.Г. Попович

«13» сентября 2022 г.