



*На правах рукописи*

**КАРПАСОВА**

**Евгения Александровна**

**ТРОПОНИН-1, ICAM-1 И IL-6 КАК ПРЕДИКТОРЫ КОРОНАРНОЙ  
КАТАСТРОФЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

**3.1.31 – геронтология и гериатрия**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Санкт-Петербург – 2022**

Работа выполнена в лаборатории молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, доцент  
Линькова Наталья Сергеевна

**Официальные оппоненты:**

Виноградова Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института ВГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

Агарков Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 75.2.020.01 в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 75.2.020.01,  
доктор биологических наук,  
профессор

Козина Людмила Семеновна

### Актуальность темы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 год ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт являются ведущей причиной смертности, унося в общей сложности 15,2 миллиона человеческих жизней в год. Эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире последние 15 лет.

ИБС представляет собой поражение миокарда, обусловленное расстройством коронарного кровообращения, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда, ИМ), а также хронически (периодические приступы стенокардии). Основным звеном патогенеза ИБС является атеросклероз коронарных артерий, поэтому факторы риска этого заболевания во многом сходны с факторами риска атеросклероза. К ним относятся биологические, анатомические, физиологические и метаболические особенности и поведенческие (бихевиоральные) факторы. В свою очередь, биологические факторы включают в себя возраст [Risavi B.L., Staszko J., 2016], пол [Peña J.M, Min J.K., 2016], генетические особенности [Khera A.V., Kathiresan S., 2017]. Люди пожилого и старческого возраста, а также лица мужского пола более подвержены риску возникновения атеросклероза, ИБС и ИМ. Анатомические, физиологические и метаболические особенности включают в себя наличие у пациента дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), ожирения и сахарного диабета [Naito R., Miyauchi K., 2017]. Наконец, к бихевиоральным факторам, способным привести к обострению ИБС, относятся курение, недостаточная двигательная активность или физические нагрузки превышающие адаптационные возможности организма [Dores H. et al., 2018], потребление алкоголя [Chagas P. et al., 2018], подверженность хроническому стрессовому воздействию [Fioranelli M. et al., 2018], а также нездоровые пищевые привычки [Meurer K.A. et al., 2016].

Как уже упоминалось выше, острой формой ИБС является ИМ – возникновение крупного или мелкого очага некроза в миокарде, что подтверждается наличием клинических, лабораторных и электрокардиографических данных. Если в случае возникновения ИМ больной не будет в максимально короткие сроки госпитализирован, возможно развитие тяжелых осложнений и велика вероятность летального исхода.

К существующим методам диагностики ИМ относятся электрокардиография (ЭКГ) и оценка концентрации в крови следующих показателей: креатинфосфокиназы, тропонина I, тропонина T, лактатдегидрогеназы, аминотрансферазы, миоглобина [Kovács F. et al., 2015; Tricoci P., Leonardi S., 2015]. Все перечисленные белки содержатся только внутри клетки, и при массовом разрушении клеток попадают в кровоток, и могут быть определены лабораторно. Это феномен получил название резорбционно-некротического синдрома и лежит в основе лабораторной диагностики ИМ. Однако в настоящее время не существует методов, способных оценить риск развития сердечно-сосудистых патологий (ССП), что позволило бы заблаговременно

начать лечение, избежать госпитализации и возникновения осложнений. Поэтому актуальной задачей современной молекулярной геронтологии является разработка диагностических тестов, позволяющих предиктивно оценить риск развития атеросклероза, ИБС и ИМ у лиц старших возрастных групп, статистически наиболее подверженных возникновению ССП. Отдельно нужно отметить, что при разработке таких тестов стоит уделять внимание простоте их исполнения и относительной неинвазивности. Например, взятие буккального эпителия с целью оценки экспрессии в нем различных сигнальных молекул, является быстрой, простой в исполнении и безопасной процедурой, хорошо зарекомендовавшей себя как метод предиктивной диагностики различных заболеваний, ассоциированных с возрастом [Седов Е.В. и др., 2013; Коновалов С.С. и др., 2017; Трифонов Н.И. и др., 2017; Зуев В.А. и др., 2018; 2019].

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования явилась верификация тропонина I, интерлейкина-6 (IL-6) и молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии лиц среднего, пожилого и старческого возраста при различных сердечно-сосудистых патологиях.

Задачи:

1. Сравнить экспрессию цитокина IL-6, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии людей среднего, пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии.
2. Сравнить экспрессию цитокина IL-6, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии людей среднего, пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии и при атеросклерозе нижних конечностей.
3. Сравнить экспрессию цитокина IL-6, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии людей среднего, пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии и при атеросклерозе нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца.
4. Сравнить экспрессию цитокина IL-6, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии людей среднего, пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии и при атеросклерозе нижних конечностей в сочетании с инфарктом миокарда.
5. Выявить диагностическую ценность исследованных маркеров в отношении атеросклероза нижних конечностей, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у людей разного возраста.

### **Степень разработанности темы исследования**

Основой для разработки темы диссертационного исследования послужило актуальное направление исследований молекулярной геронтологии, посвященное разработке тестов, позволяющих предиктивно оценить риск развития атеросклероза, ИБС и ИМ. Ранее была выявлена

прогностическая значимость атерогенного индекса плазмы крови у женщин в менопаузе для определения риска развития ИБС [Wu T.T. et al., 2018]. Другим прогностическим маркером острого коронарного синдрома и ИМ считают нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, которое является показателем системного воспаления [Zhang S. et al., 2018]. Предлагают использовать прогностический пищевой индекс, рассчитываемый на основе концентрации сывороточного альбумина в крови и количества лимфоцитов [Keskin M. et al., 2018]. Молекула клеточной адгезии ICAM-1 может служить прогностическим маркером оценки риска развития атеросклероза и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Fotis L. et al., 2012]. Однако все существующие методы оценки экспрессии этих молекул в крови являются инвазивным методом, что нежелательно для лиц старших возрастных групп. Таким образом, рассмотрение буккального эпителия, получение которого является неинвазивной процедурой, в качестве периферической ткани для диагностики ССП является актуальной задачей современной молекулярной геронтологии.

### **Научная новизна**

Впервые показано, что в буккальном эпителии у лиц пожилого и старческого возраста без ССЗ площадь экспрессии IL-6 и ICAM-1 была в 1,2 – 2,0 раза выше, чем этот показатель у людей среднего возраста. Впервые установлено, что площадь экспрессии IL-6, ICAM-1, тропонина I в буккальном эпителии пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей увеличивается соответственно в 3,0-3,3 раза, 3,1-5,2 раза и 1,3-1,5 раза по сравнению с этими показателями у лиц без ССЗ. Впервые выявлено, что у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ИБС площадь экспрессии IL-6 была соответственно в 4,3, 4,9 и 5,1 раза выше, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии в соответствующих возрастных группах. Впервые установлено, что в буккальном эпителии лиц среднего, пожилого и старческого возраста с ИМ и атеросклерозом нижних конечностей экспрессия тропонина I соответственно в 3,1, 2,5 и 5,6 раза больше, чем у людей соответствующих возрастных групп без ССЗ.

### **Практическая значимость**

Определение экспрессии молекул ICAM-1 и IL-6 в буккальном эпителии лиц разных возрастных групп может являться новым малоинвазивным методом предиктивной диагностики старения сердечно-сосудистой системы. В исследовании впервые установлены значения экспрессии IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у лиц без ССП среднего возраста, которые составляют соответственно  $0,97 \pm 0,09\%$  и  $0,51 \pm 0,09\%$ , у лиц пожилого возраста -  $1,20 \pm 0,04\%$  и  $0,77 \pm 0,08\%$ , у лиц старческого возраста -  $1,23 \pm 0,08\%$  и  $1,02 \pm 0,12\%$ . У лиц среднего, пожилого и старческого возраста экспрессия тропонина I в буккальном эпителии лиц без ССП составила соответственно  $0,70 \pm 0,15\%$ ,  $0,87 \pm 0,11\%$  и  $0,82 \pm 0,12\%$ . Эти значения в дальнейшем можно

рассматривать как референсные для утверждения в рекомендациях по молекулярной диагностике ССЗ у лиц старших возрастных групп. Критерием кардиоваскулярных нарушений при такой диагностике будет являться повышение синтеза указанных сигнальных молекул более, чем в 2 раза относительно выявленных в работе референсных значений. Увеличение экспрессии IL-6 в буккальном эпителии более, чем в 4,3 раза, может применяться в качестве дополнительного критерия диагностики ишемической болезни сердца у лиц среднего, пожилого и старческого возраста относительно этих показателей у лиц без ССП. Повышение экспрессии тропонина-I в буккальном эпителии более, чем в 2,5 раза по сравнению с этим показателем у лиц без ССП, может применяться в комплексной диагностике «молчащего» инфаркта миокарда и оценки эффективности проводимого лечения в постинфарктном периоде. Полученные данные открывают новые перспективы для применения буккального эпителия в диагностике ССЗ у людей старших возрастных групп.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. С возрастом у лиц без сердечно-сосудистой патологии экспрессия цитокина IL-6 и молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии повышается. В буккальном эпителии людей среднего, пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии экспрессия тропонина I не изменяется.
2. У людей среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей в буккальном эпителии наблюдается повышение экспрессии молекул IL-6 и ICAM-1 более, чем в 3 раза, тропонина I в 1,3 - 1,5 раза, по сравнению с соответствующими возрастными группами пациентов без сердечно-сосудистой патологии.
3. У людей среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца, в буккальном эпителии повышается экспрессия молекул IL-6 (более, чем в 4 раза), ICAM-1 (более, чем в 3,8 раза) и тропонина I в 1,3 раза в по сравнению с соответствующими возрастными группами пациентов без сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с атеросклерозом нижних конечностей и ИБС экспрессия ICAM-1 и IL-6 в буккальном эпителии у лиц пожилого и старческого возраста превышает экспрессию данных маркеров в буккальном эпителии у лиц среднего возраста.
4. У людей среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с инфарктом миокарда в буккальном эпителии повышается экспрессия IL-6 (более, чем в 4,5 раза), ICAM-1 (более, чем в 2,7 раза) и тропонина I (более, чем в 2,5 раза) по сравнению с соответствующими возрастными группами пациентов без сердечно-сосудистой патологии. Экспрессия ICAM-1, IL-6 и тропонина I в буккальном эпителии у лиц пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей и инфарктом миокарда превышает экспрессию данных маркеров в буккальном эпителии у лиц среднего возраста.

5. Повышение экспрессии в буккальном эпителии IL-6 и ICAM-1 в 3 раза и выше может быть информативным для ранней диагностики атеросклероза у лиц старших возрастных групп. Увеличение экспрессии IL-6 в буккальном эпителии более, чем в 4,3 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии представляет собой информативный способ оценки риска развития ишемической болезни сердца у людей среднего, пожилого и старческого возраста. Повышение экспрессии тропонина I в буккальном эпителии больше, чем в 2,5 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии может служить дополнительным методом оценки риска развития инфаркта миокарда у лиц разных возрастных групп.

### **Связь с научно-исследовательской работой института**

Диссертационная работа является темой, выполняемой по основному плану НИР АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 23 научных работы, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, 4 главы в книгах и 14 тезисов докладов.

### **Апробация и реализация диссертации**

Основные материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Инновационные российские технологии в геронтологии и гериатрии», посвященной 25-летию Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (Санкт-Петербург, 2017); VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2018); XIII Международном форме «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской междисциплинарной конференции с международным участием «Коморбидность и клиническая антропология физических заболеваний и психических расстройств: от интеграции к персонификации» (Томск, 2018); Седьмой всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018); IV Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Рязань, 2018); XIV Международном форуме «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, 2019); XV Научно-практической конференции «Пушковские чтения – 2019». Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии (Санкт-Петербург, 2019).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 103 страницах, содержит 24 рисунка. Список лите-

ратуры содержит 144 источника, из них на русском языке – 19, на английском языке – 125.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика исследуемого материала

Материал буккального эпителия у лиц без ССП (контроль) и пациентов с ССП был получен в Клинике сердечно-сосудистой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Весь материал был рандомизированно разделен на группы в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ: 1 – люди среднего возраста (45-59 лет), 2 - люди пожилого возраста (60-74 года), 3 - люди старческого возраста (75-89 лет). Также материал был разделен на подгруппы в соответствии с диагнозом: атеросклероз нижних конечностей, атеросклероз нижних конечностей в сочетании с ИБС и атеросклероз нижних конечностей в сочетании с ИМ (таблица 1). Диагноз «атеросклероз нижних конечностей» был поставлен пациентам на основе сбора анамнеза (жалобы на затруднения при ходьбе), данных инструментальной диагностики (УЗИ сосудов с доплерометрическим определением кровотока – МРТ) и лабораторных исследований (повышение уровня общего холестерина в крови, индекса атерогенности, содержания триглицеридов). Все пациенты и добровольцы были разделены по возрасту методом рандомизации. Информированное согласие было дано всеми пациентами перед каждым исследованием.

*Таблица 1*

Распределение пациентов по группам

Группа	Количество пациентов
Без ССП, средний возраст	27
Без ССП, пожилой возраст	30
Без ССП, старческий возраст	22
Атеросклероз + ИБС, средний возраст	25
Атеросклероз + ИБС, пожилой возраст	28
Атеросклероз + ИБС, старческий возраст	30
Атеросклероз + ИМ, средний возраст	28
Атеросклероз + ИМ, пожилой возраст	29
Атеросклероз + ИМ, старческий возраст	30

Обозначения в таблице: ССП – сердечно-сосудистая патология, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

Образцы буккального эпителия брали со внутренней поверхности щеки не ранее чем через 4 ч после приема пищи, после полоскания полости рта физиологическим раствором. Получение буккального эпителия производили стерильными разовыми зондами с синтетическим ворсом, отрезанную рабочую часть которых помещали в стерильную одноразовую пробирку «эппендорф» с транспортной средой. Цитологические мазки готовили с применением метода жидкостной цитологии с использованием автоматизированной с



системы Novoprep <<NRS>> (Франция). Образцы буккального эпителия промывали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и ресуспензировали в 10 мл фиксирующего раствора (4% формальдегид и 0,1% глутаровый альдегид) в течение 10 мин. После фиксации в клеточную суспензию добавляли PBS, центрифугировали и дважды промывали PBS. Далее клетки пермеабелизировали с помощью 0,03% Triton X-100 (Sigma, США) в течение 20 мин. Суспензию клеток дважды промывали PBS, затем мазки помещали на предметные стекла.

### **Иммуноцитохимия и иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия**

Мазки буккального эпителия промывали фосфатно-солевым буфером и инкубировали с моноклональными мышиными антителами к ICAM-1 (1:75, «Novocastra»), IL-6 (1:100, «Novocastra»), тропонину I (1:75, «Novocastra»). В качестве вторичных антител использовали антитела, меченые Alexa Fluor 567 или Alexa Fluor 488. Докрашивание ядер клеток проводили с помощью реактива «Hoechst 33258» («Sigma», США) в течение 1 минуты (синее свечение). Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium («Dako», США).

### **Морфометрия**

Изучение препаратов проводили в конфокальном микроскопе Olympus FluoView FV1000. Морфометрическое исследование осуществляли с помощью системы компьютерного анализа, которая состояла из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200 и компьютера с программным обеспечением «Морфология-Видеотест 5.2». В каждом случае были проанализированы 10 полей зрения при увеличении 200. Площадь экспрессии оценивали, подсчитывая отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади клеток в поле зрения, и выражали в процентах. Полученные данные характеризовали интенсивность экспрессии исследуемых молекул в клетках.

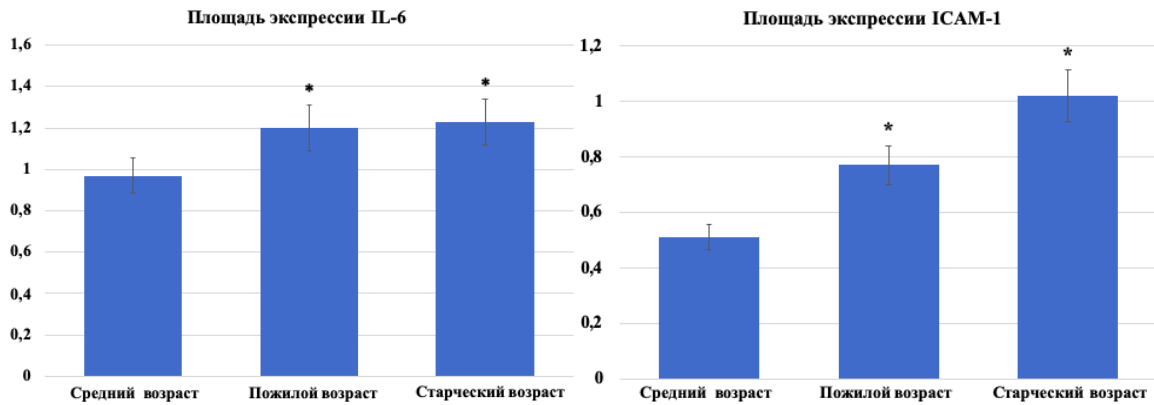
### **Статистический анализ данных**

Статистическая обработка экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в программе "Statistica 7.0". Достоверность полученных различий между группами оценивали с использованием критерия U-критерия Манна–Уитни – непараметрического теста, используемого для проверки различий между 2 независимыми малыми выборками. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Экспрессия IL-6, ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии

У лиц пожилого и старческого возраста экспрессия IL-6 в буккальном эпителии была достоверно выше соответственно в 1,24 ( $1,20 \pm 0,04\%$ ) и 1,27 ( $1,23 \pm 0,08\%$ ) раза по сравнению с этим показателем у лиц среднего возраста, у которых он составил  $0,97 \pm 0,09\%$  (рис. 1).



**Рисунок 1.** Площадь экспрессии IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у лиц среднего возраста

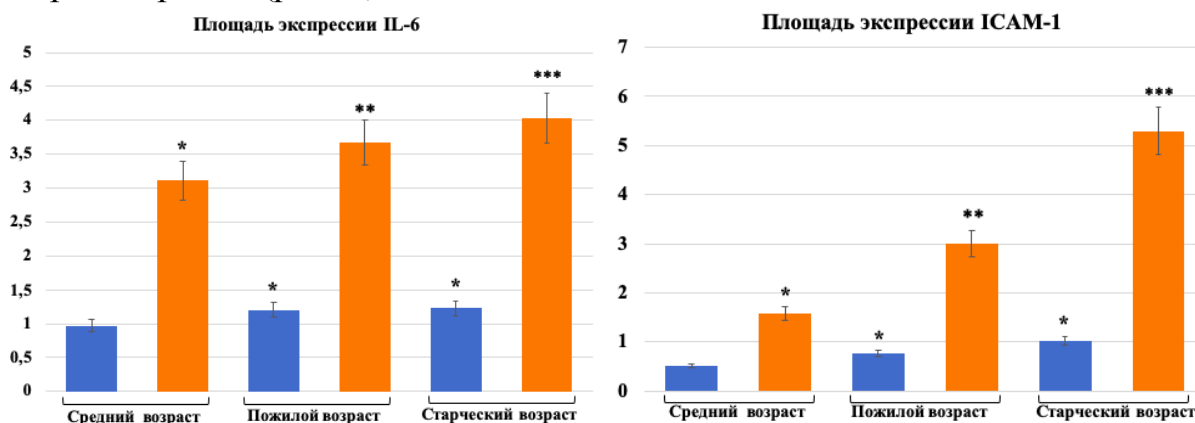
У лиц пожилого и старческого возраста экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии была достоверно выше в 1,5 раза ( $0,77 \pm 0,08\%$ ) и 2 раза ( $1,02 \pm 0,12\%$ ) соответственно по сравнению с этим показателем у лиц среднего возраста, у которых он составил  $0,51 \pm 0,09\%$  (рис. 1). Нами не было обнаружено исследований динамики экспрессии ICAM-1 в крови и периферических тканях при старении организма. Однако согласно литературным данным IL-6 способствует активации эндотелиальных клеток и индуцирует экспрессию на них молекул клеточной адгезии, в том числе и ICAM-1 [Chen Q. et al., 2006]. Вероятно, повышенная экспрессия IL-6 в буккальном эпителии, выявленная в нашем исследовании, индуцирует повышенную экспрессию молекулы ICAM-1.

Экспрессия тропонина I в буккальном эпителии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста достоверно не различалась и находилась на низком уровне – соответственно  $0,70 \pm 0,15\%$ ,  $0,87 \pm 0,11\%$  и  $0,82 \pm 0,12\%$ . Тропонин I рассматривается в литературе как маркер ССП [Karpouzas G.A. et al., 2018], однако нам не удалось найти данных о возрастной динамике тропонина I у лиц без ССП. Можно предположить, что в отсутствие ССП уровень экспрессии тропонина I с возрастом не изменяется.

### Экспрессия IL-6, ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста с атеросклерозом нижних конечностей

Экспрессия IL-6 в буккальном эпителии лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих атеросклерозом нижних конечностей, бы-

ла достоверно выше этого показателя у лиц без ССЗ соответствующего возраста в 3,2, 3,05 и 3,27 раза соответственно (рис. 2, 3). У пациентов среднего и пожилого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия IL-6 в буккальном эпителии достоверно не различалась. Экспрессия IL-6 в буккальном эпителии у лиц старческого возраста с атеросклерозом в 1,29 раза превышала соответствующее значение у лиц среднего возраста, страдающих атеросклерозом (рис. 2).



**Рисунок 2.** Площадь экспрессии IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих атеросклерозом нижних конечностей. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы – атеросклероз.

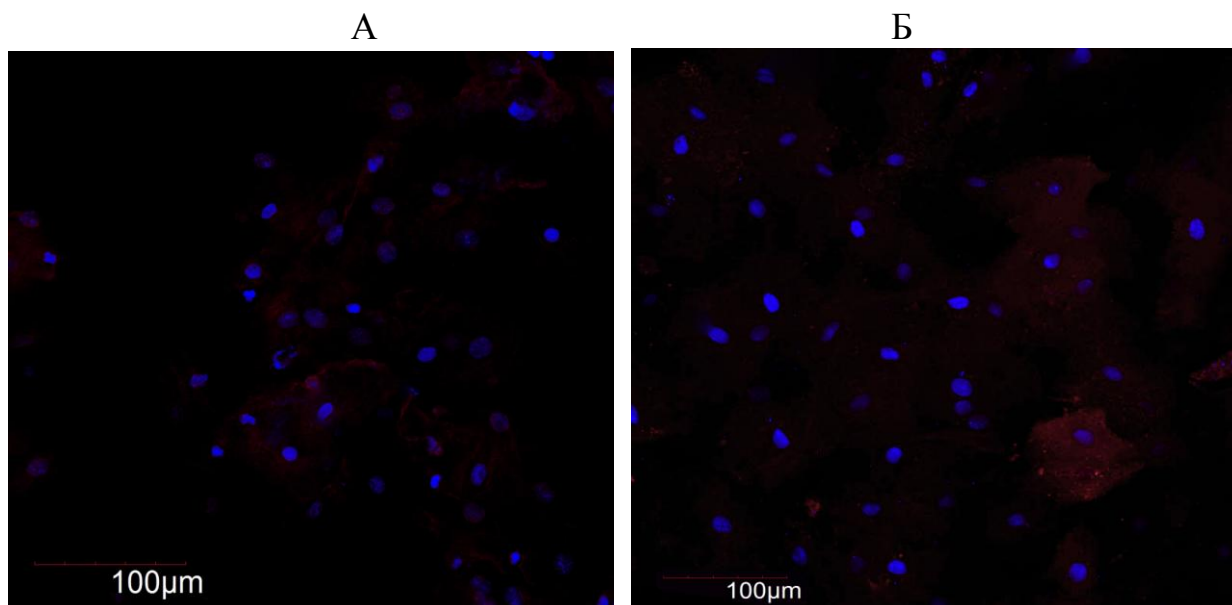
\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста

\*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста

\*\*\*-  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

В литературе имеются данные о корреляции между повышенным уровнем IL-6 в крови у пациентов пожилого возраста с ССП и их смертностью. Кроме того, имеются данные о проатерогенной функции IL-6. Нами впервые установлено, что количество IL-6 у лиц с атеросклерозом нижних конечностей изменяется не только в крови, но и буккальном эпителии. При этом данное изменение зависит от возраста пациентов и намного более выражено у лиц с атеросклерозом нижних конечностей (повышение в 3,0-3,3 раза) по сравнению с людьми без патологии сердечно-сосудистой системы.

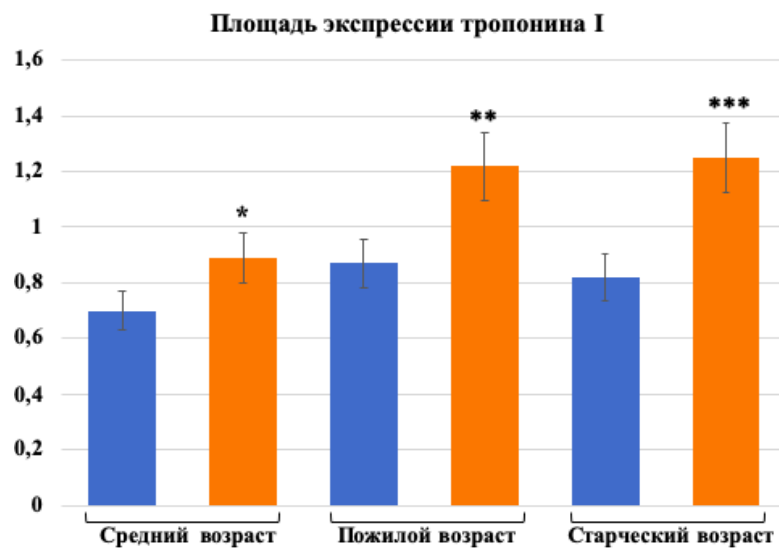
Аналогичные наблюдения были получены при исследовании молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии лиц разного возраста, страдающих атеросклерозом нижних конечностей. У лиц среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии была достоверно выше этого показателя у соответствующих возрастных групп без ССП в 3,09, 3,89, 5,19 раза соответственно. Экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии у лиц пожилого и старческого возраста с атеросклерозом в 1,89 и 3,35 раза превышала значение экспрессии этого маркера в буккальных клетках у лиц среднего возраста, страдающих атеросклерозом нижних конечностей (рис. 2).



**Рисунок 3.** Экспрессия IL-6 в буккальном эпителии у людей пожилого возраста: А - без сердечно-сосудистой патологии, пациент 68 лет, Б – пациент с атеросклерозом нижних конечностей, 66 лет. Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия,  $\times 400$ . Антитела к IL-6 - Alexa Fluor 567 (красная флуоресценция), ядра клеток докрашены Hoechst 33258 (синяя флуоресценция).

По-видимому, гиперэкспрессия IL-6 в буккальном эпителии у лиц, страдающих атеросклерозом нижних конечностей, вызывает гиперактивацию молекулы клеточной адгезии ICAM-1, также обладающей проатерогенными свойствами. Нами впервые установлено, что экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии у лиц с атеросклерозом нижних конечностей среднего, пожилого и старческого возраста в 3,1-5,2 раза повышается по сравнению с лицами без ССП. Таким образом, повышение синтеза IL-6 и ICAM-1 в буккальных эпителиоцитах у людей старших возрастных групп в 3-5 раз может являться предиктором развития атеросклероза.

Увеличение экспрессии этих сигнальных молекул в буккальном эпителии у лиц без патологии сердечно-сосудистой системы при старении гораздо менее выражено и составляет 1,2-2 раза при переходе от среднего к старческому возрасту. Площадь экспрессии тропонина I в буккальном эпителии также возрастала у лиц, страдающих атеросклерозом нижних конечностей, в 1,27, 1,40 и 1,52 раза по сравнению с соответствующим показателем в контроле. У пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия тропонина I в буккальном эпителии была в 1,37 и 1,40 раз выше, чем у лиц среднего возраста с этой патологией (рис. 4).



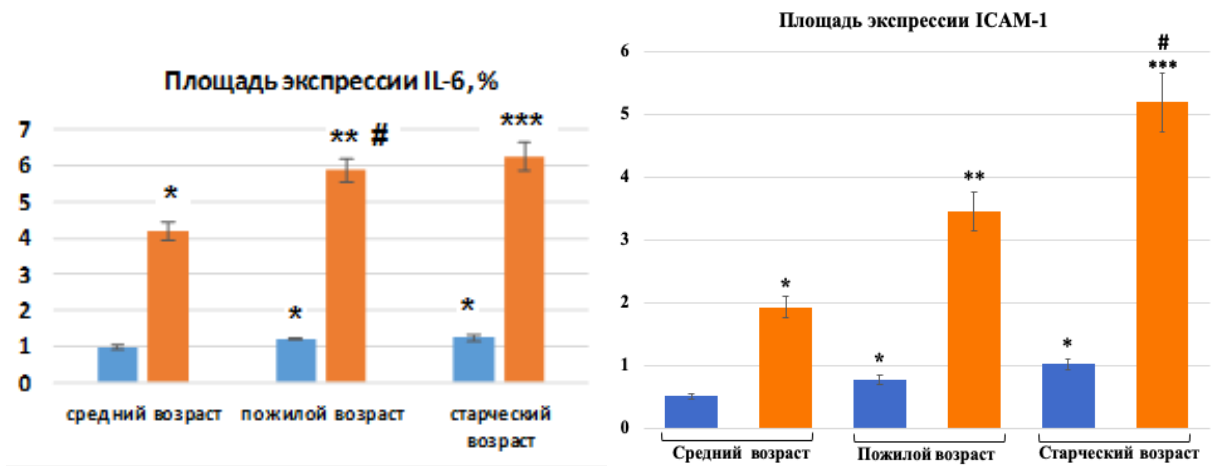
**Рисунок 4.** Площадь экспрессии тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих атеросклерозом. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы – атеросклероз.  
 \* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста  
 \*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста  
 \*\*\*-  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

Таким образом, повышение синтеза тропонина I в буккальном эпителии в 1,3-1,5 раза может являться дополнительным дифференциальным критерием для диагностики атеросклероза нижних конечностей, так как при нормальном старении таких изменений не наблюдается.

#### **Экспрессия IL-6, ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом нижних конечностей**

Площадь экспрессии IL-6 в буккальном эпителии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС и атеросклерозом нижних конечностей, была достоверно в 4,30, 4,91 и 5,12 раза выше по сравнению с контролем. У лиц старческого возраста с ИБС и атеросклерозом нижних конечностей площадь экспрессии IL-6 в буккальных эпителиоцитах повышалась в 1,89 раза по сравнению со этим показателем у лиц среднего возраста с данной патологией (рис. 5). Полученные данные указывают на наличие возрастной динамики экспрессии IL-6 в буккальном эпителии не только в контроле, при атеросклерозе нижних конечностей, но и при ИБС в сочетании с атеросклерозом.

Следует отметить, что при атеросклерозе нижних конечностей площадь экспрессии IL-6 в буккальном эпителии повышалась в 3,0-3,3 раза по сравнению с контролем. Таким образом, при сочетании атеросклероза и ИБС синтез IL-6 в буккальном эпителии возрастает больше, чем при атеросклерозе, что позволяет рассматривать эту молекулу в качестве маркера дифференциальной диагностики этих заболеваний.



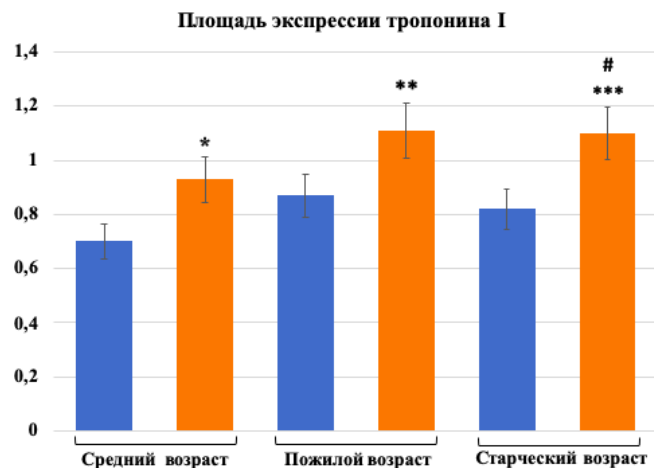
**Рисунок 5.** Площадь экспрессии IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих ИБС и атеросклерозом нижних конечностей. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы – ИБС+атеросклероз.

\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста

\*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста

\*\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

# - $p < 0,05$  по сравнению с группой «ИБС+атеросклероз» у лиц среднего возраста



**Рисунок 6.** Площадь экспрессии тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих ИБС и атеросклерозом нижних конечностей. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы – ИБС+атеросклероз.

\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста

\*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста

\*\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

# - $p < 0,05$  по сравнению с группой «ИБС+атеросклероз» у лиц пожилого возраста

Площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС и атеросклерозом нижних конечностей, была достоверно в 3,78, 4,48 и 5,09 раза выше по сравнению с соответствующими значениями в контроле и примерно на

том же уровне, что у пациентов с атеросклерозом без ИБС. У лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС и атеросклерозом, площадь экспрессии ICAM-1 в буккальных эпителиоцитах возрастала в 1,78 и 2,69 раза по сравнению с соответствующими значениями в буккальном эпителии у лиц среднего возраста с этой патологией (рис. 5).

Площадь экспрессии тропонина I в буккальном эпителии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС и атеросклерозом нижних конечностей, была достоверно в 1,32, 1,27 и 1,34 раза выше по сравнению с соответствующими значениями в каждой возрастной контрольной группе (рис. 6). Полученные данные подтверждают роль тропонина I как информативного маркера ССП.

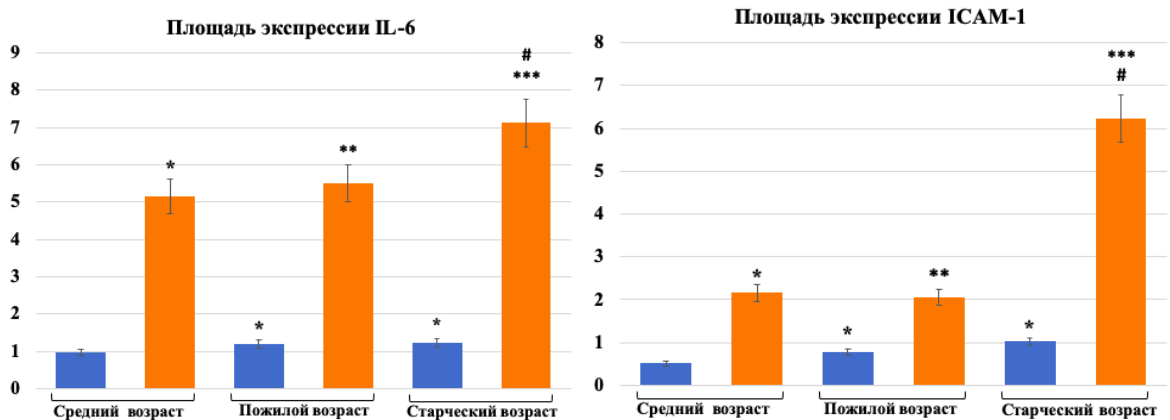
Таким образом, синтез ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии может применяться для предикции развития атеросклероза или атеросклероза в сочетании с ИБС у лиц старших возрастных групп, но не для дифференциальной диагностики этих ССЗ.

### **Экспрессия IL-6, ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста с инфарктом миокарда и атеросклерозом нижних конечностей**

Площадь экспрессии IL-6 в буккальном эпителии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, перенесших ИМ и страдающих атеросклерозом нижних конечностей была достоверно в 5,3, 4,58 и 5,78 раза выше по сравнению с соответствующими возрастными группами в контроле. У пациентов среднего и пожилого возраста с атеросклерозом нижних конечностей и ИМ экспрессия IL-6 в буккальном эпителии достоверно не различалась. У лиц старческого возраста с ИМ и атеросклерозом нижних конечностей в буккальном эпителии площадь экспрессии IL-6 возрастала в 1,38 раза по сравнению с соответствующим показателем у лиц среднего возраста с этой патологией (рис. 7). Полученные данные демонстрируют возрастную динамику экспрессии IL-6 в буккальном эпителии при ИМ и атеросклерозе нижних конечностей. Выраженное повышение экспрессии IL-6 в буккальных эпителиоцитах у лиц, перенесших ИМ, по сравнению с контролем, свидетельствует о значительной проатерогенной роли этого плеiotропного цитокина. Важно отметить, что у пациентов с атеросклерозом старших возрастных групп экспрессия IL-6 в буккальном эпителии повышалась в 3,0-3,3 раза, у лиц с атеросклерозом и ИБС – в 4,3-5,1, раза и у лиц с атеросклерозом и ИМ – в 4,6-5,8 раза. Таким образом, степень выраженности синтеза этого цитокина в буккальном эпителии может являться дифференциальным диагностическим критерием для предикции атеросклероза и его сочетания с ИБС и ИМ.

Площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 в буккальных эпителиоцитах у лиц среднего, пожилого и старческого возраста с ИМ и атеросклерозом нижних конечностей была достоверно выше в 4,23, 2,67 и 6,09 раза по сравнению с соответствующими показателями в контроле. У лиц старческого возраста, перенесших ИМ и страдающих атеросклерозом, площадь экспрес-

сии ICAM-1 в буккальном эпителии возрастала в 2,87 раза по сравнению с соответствующим значением в контроле у лиц среднего возраста (рис. 7, 8).



**Рисунок 7.** Площадь экспрессии IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих ИМ и атеросклерозом нижних конечностей. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы –ИМ+атеросклероз.

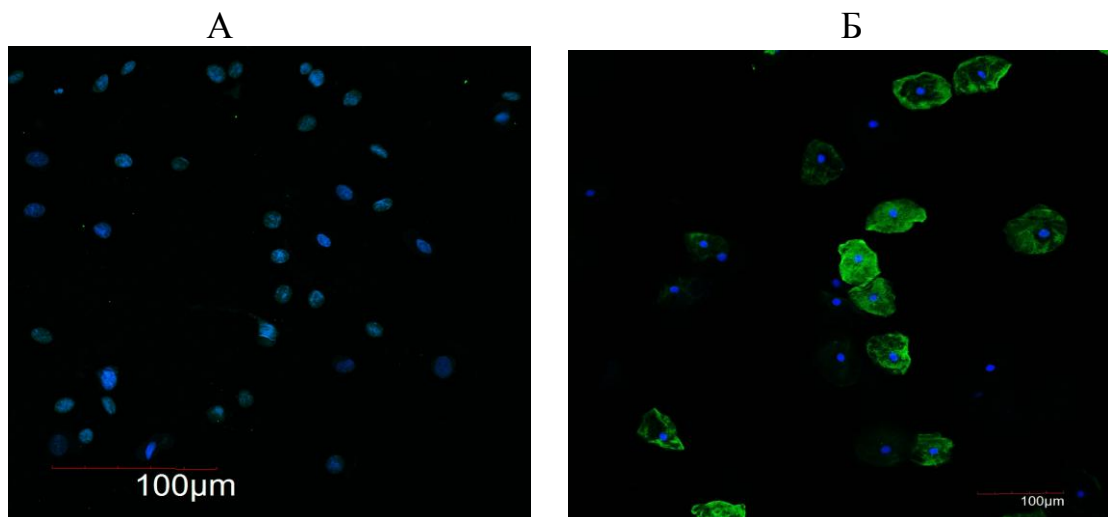
\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста

\*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста

\*\*\*-  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

# - $p < 0,05$  по сравнению с группой «ИМ+атеросклероз» у лиц пожилого возраста

Судя по всему, синтез ICAM-1 в буккальном эпителии не является специфическим для ИБС и ИМ, однако он повышается при наличии атеросклероза, атеросклероза и другой ССП в сравнении с контролем.



**Рисунок 8.** Экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии у людей старческого возраста: А - без сердечно-сосудистой патологии, пациент 82 года, Б - пациент, перенесший ИМ в сочетании с атеросклерозом нижних конечностей, 79 лет. Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия,  $\times 400$ . Антитела к ICAM-1 - Alexa Fluor 488 (зеленая флуоресценция), ядра клеток докрашены NucleoStain 33258 (синяя флуоресценция).



Площадь экспрессии тропонина I в буккальных эпителиоцитах у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ИМ и атеросклерозом нижних конечностей была достоверно выше в 3,1, 2,51 и 5,56 раза по сравнению с соответствующими значениями в контроле. У лиц старческого возраста, перенесших ИМ и имеющих в анамнезе атеросклероз нижних конечностей, экспрессия тропонина I возрастала в 2,1 раза по сравнению с лицами среднего возраста с этой патологией (рис. 9).

Полученные в работе результаты свидетельствуют о повышении экспрессии плейотропного цитокина IL-6 в буккальном эпителии, как при старении, так и при наличии таких ССП, как атеросклероз нижних конечностей, ИБС и ИМ. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о повышении с возрастом концентрации IL-6 в крови пациентов при старении [Harris T.V. et al., 1999]. Наблюдаемое нами повышение экспрессии IL-6 в буккальном эпителии у людей при естественном старении поддерживает гипотезу inflamm-aging. Эта теория свидетельствует, что постоянная антигенная нагрузка и стресс с возрастом вызывают в организме прогрессирующее повышение провоспалительного иммунного статуса. В конечном итоге это приводит к снижению способности организма справляться с различными стрессорами и становится основной характеристикой процесса старения [Franceschi C. et al., 2000]. Такое состояние характеризуется высокой подверженностью хронической заболеваемости, инвалидности, слабости и преждевременной смерти. По мнению некоторых авторов, inflamm-aging является фактором риска ССЗ, а повышенная экспрессия таких провоспалительных факторов, как IL-6 является мощным фактором риска развития полиморбидности [Ferrucci L., Fabbri E., 2018].



**Рисунок 9.** Площадь экспрессии тропонина I в буккальном эпителии у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии и лиц, страдающих ИМ и атеросклерозом нижних конечностей. Синие столбцы – контроль, оранжевые столбцы – ИМ+атеросклероз.

\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц среднего возраста

\*\* - $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста

\*\*\*-  $p < 0,05$  по сравнению с контролем у лиц старческого возраста

# - $p < 0,05$  по сравнению с группой «ИМ+атеросклероз» у лиц пожилого возраста.

Существуют данные о том, что люди с мутациями в гене *IL-6* более подвержены заболеваниям, ассоциированным с возрастом, в том числе ССП (ИМ, острому коронарному синдрому, фибрилляции предсердий и аневризмам брюшной аорты). Среди всех исследованных нами ССП экспрессия *IL-6* наиболее выражено повышалась у пациентов, перенесших ИМ. Это позволяет предположить, что данный маркер более чувствителен к острому повреждению миокарда, чем к таким хроническим патологиям, таким как атеросклероз нижних конечностей и ИБС.

Имеются данные о том, что *IL-6* способствует активации эндотелиальных клеток и индуцирует экспрессию на них молекул клеточной адгезии, в том числе ICAM-1 [Chen Q. et al., 2006]. Ранее была продемонстрирована ключевая роль ICAM-1 в развитии альдостерон-индуцированного атеросклероза [Marzolla V. et al, 2017]. Полученные нами данные свидетельствуют о возрастном повышении молекулы ICAM-1 в контроле, что, вероятно, является следствием возрастного повышения *IL-6*. Кроме того, мы наблюдали выраженное повышение экспрессии ICAM-1 у лиц, страдающих ИБС и перенесших ИМ. Согласно литературным данным, молекула клеточной адгезии ICAM-1 может является маркером наличия ССП, а также может служить прогностическим маркером оценки риска развития атеросклероза и сопутствующих ССЗ [Fotis L. et al., 2012]. Наше исследование расширяет границы применения ICAM-1 как прогностического маркера, так как продемонстрирована его чувствительность к состоянию сердечно-сосудистой системы определяемая не только по концентрации в крови, но и по количеству белка в буккальном эпителии пациента.

Сердечный тропонин I, определяемый в крови, является общепризнанным маркером ССПА, в частности, ИБС и ИМ [Karpouzas G.A. et al., 2018]. Нами установлено, что тропонин I определяется также в буккальном эпителии человека в контроле и при ССЗ. Интересно, что в контроле экспрессия тропонина I в буккальных эпителиоцитах не подвержен возрастной динамике. При развитии патологии (атеросклероз, ИБС, ИМ) уровень экспрессии тропонина I в буккальном эпителии значительно возрастает, отражая состояние сердечно-сосудистой системы пациента.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ССЗ остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Увеличение продолжительности жизни мирового населения предполагает, что повышается доля возрастных факторов риска, таких как ожирение и диабет. Прогнозируется, что к 2030 году смертность от ИМ, инсульта и других ССЗ вырастет до 23,3 миллионов человек по всему миру. Поэтому разработка новых диагностических тестов для определения риска развития ССЗ, таких как атеросклероз, ИБС и ИМ, представляют собой актуальное направление молекулярной геронтологии.

Важными диагностическими инструментами являются биомаркеры, определяемые в крови и других периферических тканях. Биомаркеры, используемые для диагностики ССЗ, должны обладать несколькими свойствами: быть легко измеримыми и интерпретируемыми, характеризовать патогенез ССЗ, быть более информативными, чем клинические средства оценки риска развития патологии, должны отражать тяжесть заболевания, риск прогрессирования и риск развития осложнений и быть информативными в отношении выбора лечения [Rusnak J. et al., 2017]. В настоящее время существует ряд биомаркеров для диагностики у пациентов атеросклероза, ИБС и ее острого варианта – ИМ [Fotis L. et al., 2012; Keskin M. et al., 2017; Wu T.T. et al., 2018; Zhang S. et al., 2018], однако стандартизированные прогностические методы, позволяющие заблаговременно выявить риск развития у пациента ССП, до сих пор не разработаны.

Мы рассматриваем в качестве биомаркеров ССП плеiotропный цитокин IL-6, молекулу клеточной адгезии ICAM-1 и маркер острого ИМ - тропонин I. Согласно данным литературы, все перечисленные молекулы играют важную роль в патогенезе ССЗ, в частности, атеросклероза, ИБС и ИМ. Демонстрирована корреляция между высокой скоростью оседания эритроцитов, высоким уровнем С реактивного белка в крови, агрегацией тромбоцитов и концентрацией IL-6 в крови при атеротромбозе [Davi G., Patrono C., 2007]. Описаны методы определения тропонинов в крови, позволяющие предиктивно оценить риск развития ИМ [Karpouzas G.A. et al., 2018]. Молекула клеточной адгезии ICAM-1 также является маркером наличия ССП, но при этом может служить и прогностическим маркером оценки риска развития атеросклероза и сопутствующих ССЗ [Fotis L. et al., 2012]. Однако все описанные в литературе исследования этих и других молекул в качестве прогностических маркеров проводились с использованием крови пациентов. В своей работе мы концентрируемся на относительно неинвазивном методе – получении буккального эпителия у пациентов и изучение в клетках буккального эпителия экспрессии сигнальных молекул. Такой подход хорошо зарекомендовал себя для предиктивной диагностики многих заболеваний, ассоциированных с возрастом, а также для оценки темпов естественного старения организма [Седов Е.В. и др., 2013; Коновалов С.С. и др., 2017; Трифонов Н.И. и др., 2017; Зуев В.А. и др., 2018; 2019].

Целью нашего исследования стало сравнение экспрессии IL-6, ICAM-1 и тропонина I в буккальном эпителии лиц среднего, пожилого и старческого возраста в контроле и при ССП. В качестве пациентов с ССП были выбраны лица, страдающие атеросклерозом нижних конечностей, атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ИБС и атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ИМ.

В результате исследования выявлено, что в контроле в буккальных эпителиоцитах происходит небольшое (в 1,2-2,0 раза) возрастное повышение синтеза IL-6 и ICAM-1. Согласно литературным данным повышение экспрессии IL-6 в крови может вызывать возрастание экспрессии ICAM-1.

У пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих атеросклерозом нижних конечностей, было выявлено достоверное повышение экспрессии IL-6 в 3,0-3,3 раза, ICAM-1 в 3,1-5,2 раза, тропонина I в 1,2-1,5 раза в буккальном эпителии по сравнению с контролем. Это указывает на возможность использования описанных выше сигнальных молекул для предиктивной диагностики атеросклероза по материалу буккального эпителия у лиц старших возрастных групп.



**Рисунок 10.** Буккальный эпителий как объект для предиктивной диагностики атеросклероза, ИБС и ИМ у людей старших возрастных групп.

У пациентов с атеросклерозом старших возрастных групп экспрессия IL-6 в буккальном эпителии повышалась в 3,0-3,3 раза, у лиц с атеросклерозом и ИБС – в 4,3-5,1, раза и у лиц с атеросклерозом и ИМ – в 4,6-5,8 раза. Таким образом, степень выраженности синтеза этого цитокина в буккальном эпителии может являться дифференциальным диагностическим критерием для предикции атеросклероза и его сочетания с ИБС и ИМ. При этом синтез ICAM-1 в буккальном эпителии может применяться для предикции развития атеросклероза или атеросклероза в сочетании с ИБС или ИМ у лиц старших возрастных групп, но не для дифференциальной диагностики этих ССЗ.

Площадь экспрессии тропонина I в буккальных эпителиоцитах у лиц среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ИМ и атеросклерозом нижних конечностей была достоверно выше в 2,5-5,6 раза по сравнению с соответствующими значениями в контроле. Таким образом, выявление большого количества тропонина I в буккальном эпителии можно рассматривать как предиктор ИМ у лиц старших возрастных групп.

Полученные данные позволили доказать информативность экспрессии молекул IL-6, ICAM-1 и тропонина I в периферической ткани – буккальном эпителии для диагностики ССЗ (рис. 10). На основании этих результатов можно предложить новый неинвазивный метод ранней дифференциальной диагностики атеросклероза, ИБС и ИМ у людей среднего, пожилого и старческого возраста в дополнение к имеющимся стандартным методам.

## ВЫВОДЫ

1. У людей пожилого и старческого возраста без сердечно-сосудистой патологии экспрессия цитокина IL-6 и молекулы адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии повышается в 1,3-2,0 раза по сравнению с этими показателями у лиц среднего возраста, которые составляют соответственно  $0,97 \pm 0,09\%$  и  $0,51 \pm 0,09\%$ . Экспрессия тропонина I в буккальном эпителии у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний достоверно не изменяется с возрастом и составляет 0,7-0,9%. Указанные значения экспрессии сигнальных молекул в буккальном эпителии в перспективе могут рассматриваться для утверждения как референсные при проведении молекулярной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего, пожилого и старческого возраста.
2. У пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия IL-6 в буккальном эпителии повышается соответственно в 3,2, 3,0 и 3,3 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии. У лиц среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии повышается соответственно в 3,1, 3,9 и 5,2 раза по сравнению с этим показателем у людей без сердечно-сосудистой патологии. У пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия тропонина I в буккальном эпителии повышается соответственно в 1,2, 1,4 и 1,5 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии.
3. У пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей и ишемической болезнью сердца экспрессия IL-6 в буккальном эпителии повышается соответственно в 4,3, 4,9 и 5,1 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии. У лиц среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей и ишемической болезнью сердца экспрессия ICAM-1 в буккальном эпителии повышается соответственно в 3,8, 4,5 и 5,1 раза по сравнению с этим показателем у людей без сердечно-сосудистой патологии. У пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом нижних конечностей и ишемической болезнью сердца экспрессия тропонина I в буккальном эпителии повышается в 1,3 раза по сравнению с этим показателем у лиц без сердечно-сосудистой патологии, который составляет 0,7-0,9%.

4. При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом экспрессия в буккальном эпителии тропонина I не изменяется, а синтез IL-6 и ICAM-1 повышается менее, чем в 2 раза. Более выраженные возрастные изменения экспрессии этих сигнальных молекул в буккальном эпителии могут являться предикторами развития сердечно-сосудистой патологии у лиц среднего, пожилого и старческого возраста.
5. Повышение экспрессии IL-6 в 3,0-3,3 раза и ICAM-1 в 3,1-5,2 раза в буккальном эпителии могут служить предикторами развития атеросклероза у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Увеличение экспрессии IL-6 в 4,3-5,1 раза в буккальном эпителии может являться дополнительным критерием диагностики ишемической болезни сердца у людей среднего, пожилого и старческого возраста. Повышение экспрессии тропонина I в 2,5-5,6 раза в буккальном эпителии может служить предиктором инфаркта миокарда у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследование экспрессии цитокина IL-6 и молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии может быть рекомендовано в качестве метода выявления ускоренного старения сердечно-сосудистой системы. Если экспрессия этих молекул в буккальном эпителии при переходе от среднего к старческому возрасту повышается больше, чем в 2 раза, то рекомендуется более детальное исследование для выявления возможной сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, атеросклероза. В нашем исследовании установлено, что у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний экспрессия IL-6 и ICAM-1 в буккальном эпителии у лиц среднего возраста составляет соответственно  $0,97 \pm 0,09\%$  и  $0,51 \pm 0,09\%$ , у лиц пожилого возраста -  $1,20 \pm 0,04\%$  и  $0,77 \pm 0,08\%$ , у лиц старческого возраста -  $1,23 \pm 0,08\%$  и  $1,02 \pm 0,12\%$ . Предлагается в дальнейшем утвердить эти показатели в качестве референсных при проведении молекулярной диагностики сердечно-сосудистой патологии у лиц старших возрастных групп.
2. В качестве предикторов развития атеросклероза у лиц среднего, пожилого и старческого возраста можно рассматривать повышение экспрессии IL-6 в 3,0-3,3 раза и ICAM-1 в 3,1-5,2 раза в буккальном эпителии относительно референсных показателей, указанных в пункте 1 «практических рекомендаций». Одним из дополнительных диагностических критериев ишемической болезни сердца у людей старших возрастных групп может являться увеличение экспрессии IL-6 в 4,3-5,1 раза в буккальном эпителии по сравнению с референсными значениями. В качестве дополнительного критерия диагностики инфаркта миокарда у лиц среднего, пожилого и старческого возраста может служить повышение экспрессии тропонина I в буккальном эпителии более чем в 2,5 раза относительно этого показателя у лиц без сердечно-сосудистой патологии -  $0,70 \pm 0,15\%$ ,  $0,87 \pm 0,11\%$  и  $0,82 \pm 0,12\%$ .

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Бунин В.А., Карпасова Е.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Пальцева Е.М. Перспективы применения буккального эпителия для неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца у людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2018. Т.31. №6. С.943-947.
2. Бунин В.А., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Карпасова Е.А., Пальцева Е.М., Кветной И.М. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики // Успехи физиологических наук. 2020. Т.51. №1. С. 33-45.
3. Карпасова Е.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С., Крылова Ю.С., Бунин В.А., Кветной И.М., Гашимова У.Ф., Гаджиев А.М. Буккальный эпителий: новый подход к неинвазивной диагностике инфаркта миокарда и оценке эффективности его лечения // Клиническая патофизиология. 2019. №4. С. 72-78.
4. Кветной И.М., Полякова В.О., Крылова Ю.С., Линькова Н.С., Гашимова У.Ф., Гаджиев А.М., Карпасова Е.А., Поправка Е.С., Бунин В.А. ICAM-1, IL-6, Тропонин-1 в буккальном эпителии как предикторы развития атеросклероза у лиц разного возраста // Молекулярная медицина. 2019. Т. 176 №1. С. 37–40.
5. Карпасова Е.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С., Бунина В.А., Полякова В.О., Крылова Ю.С., Кветной И.М. Тропонины, молекулы адгезии и интерлейкины как диагностические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний: экспрессия в периферических тканях // Успехи современной биологии. 2020. Т. 140. №1. С. 30-42.

### Главы в монографиях

6. Очерк 4. Молекулярные механизмы старения и развития патологии сердечно-сосудистой системы. В соавторстве с В.А. Буниным, Е.А. Карпасовой, Г.Б. Сараевым, Е.В. Борисовой. С. 68-84. В книге Пальцев М.А., Гурко Г.И., Кветной И.М., Линькова Н.С. Молекулярные механизмы возраст-ассоциированной патологии (лекционные очерки) // Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2021. - 264 с.
7. Очерк 8. Буккальный эпителий как часть нейроиммуноэндокринной системы и материал для прижизненной диагностики возрастной патологии. В соавторстве с А.С. Дятловой, Е.В. Седовым, В.А. Буниным, Е.А. Карпасовой, В.О. Поляковой, А.С. Чемезовым, А.Э. Пухальской. С. 174-194. В книге Пальцев М.А., Гурко Г.И., Кветной И.М., Линькова Н.С. Молекулярные механизмы возраст-ассоциированной патологии (лекционные очерки) // Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2021. - 264 с.

8. Очерк 1. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции. В соавторстве с Е.О. Кожевниковой, Е.А. Карпасовой. С. 10-28. В книге Пальцев М.А., Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные механизмы заболеваний сердечно-сосудистой системы (лекционные очерки) // Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2021. - 160 с.
9. Очерк 5. Буккальный эпителий как объект для неинвазивной молекулярной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и старения организма. В соавторстве с Е.А. Карпасовой, Е.О. Кожевниковой, А.О. Дробинцевой. С. 70-87. В книге Пальцев М.А., Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные механизмы заболеваний сердечно-сосудистой системы (лекционные очерки) // Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020. - 160 с.

#### Тезисы докладов

10. Бунин В.А., Карпасова Е.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Кветной И.М. Экспрессия IL-1 $\beta$  в буккальном эпителии у лиц разного возраста в норме и при ишемической болезни сердца // 7-ая всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 19-20 октября 2018. С. 25.
11. Бунин В.А., Сараев Г.Б., Карпасова Е.А., Козлов К.Л., Пальцева Е.М., Полякова В.О. Определение фактора некроза опухоли TNF $\alpha$  в слюне и буккальном эпителии у пожилых пациентов для диагностики сердечно-сосудистой патологии // XIII Международный форум «Старшее поколение», 18-21 апреля 2018. СПб. С. 49-50.
12. Бунин В.А., Сараев Г.Б., Карпасова Е.А., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Пальцева Е.М. Сравнительная характеристика экспрессии TNF $\alpha$  и IL-8 в буккальном эпителии при кардиоваскулярной патологии у лиц пожилого возраста // Всероссийская междисциплинарная конференция с международным участием: «Коморбидность и клиническая антропология физических заболеваний и психических расстройств: от интеграции к персонализации» Томск, 24-25 апреля 2018. С. 96-98.
13. Карпасова Е.А., Бунин В.А., Дятлова А.С., Гурко Г.И., Кветной И.М. Экспрессия IL-6 в буккальном эпителии как предиктор развития атеросклероза у лиц разного возраста // XIV Международный форум «Старшее поколение», Санкт-Петербург, 2019. С. 63.
14. Карпасова Е.А., Бунин В.А., Кожевникова Е.О., Козлов К.Л., Кветной И.М., Линькова Н.С. Gdf-15 как маркер неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца и темпа старения организма // 7-ая всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 19-20 октября 2018. С. 24.
15. Карпасова Е.А., Бунин В.А., Козлов К.Л. Возрастная динамика экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей // VII Международный форум кардиологов и терапевтов. 27-29 марта 2018, Москва. С. 145-146.



16. Карпасова Е.А., Бунин В.А., Козлов К.Л. Экспрессия тропонина-1, ICAM-1 и IL-6 в буккальном эпителии у лиц пожилого возраста с атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Научно-практическая конференция «Инновационные российские технологии в геронтологии и гериатрии», посвященная 25-летию Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, 14-16 декабря 2017 г. С. 31.
17. Карпасова Е.А., Дятлова А.С., Бунин В.А., Крылова Ю.С., Кветной И.М. Экспрессия молекулы адгезии ICAM-1 в буккальном эпителии как прогностический маркер инфаркта миокарда у лиц старших возрастных групп // XV Научно-практическая конференция «Пушковские чтения – 2019». Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии. 15 ноября 2019. С. 16-17.
18. Карпасова Е.А., Бунин В.А., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Кветной И.М. Экспрессия тропонина-I, ICAM-1, IL-6 в буккальном эпителии как биомаркеры инфаркта миокарда // IX Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 25-27 марта 2020. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. Т.25. С.124.
19. Козлов К.Л., Бунин В.А., Сараев Г.Б., Поправка Е.С., Карпасова Е.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Сравнительная оценка экспрессии маркеров старения p16 и FNDC5 в периферических тканях при сердечно-сосудистой патологии // IV Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов, Рязань, 28-29 ноября 2018. С. 47-48.
20. Сараев Г.Б., Бунин В.А., Карпасова Е.А., Козлов К.Л. Интерлейкин-8 – марке неинвазивной диагностики гипертонической болезни и инфаркта миокарда у лиц пожилого возраста // XIII Международный форум «Старшее поколение», 18-21 апреля 2018. СПб. С. 94-95.
21. Сараев Г.Б., Бунин В.А., Карпасова Е.А., Линькова Н.С., Полякова В.О., Козлов К.Л., Кветной И.М. Гормон ирисин - предиктор старения организма и развития сердечно-сосудистой патологии// VII Международный форум кардиологов и терапевтов. 27-29 марта 2018, Москва. С. 259.
22. Сараев Г.Б., Бунин В.А., Карпасова Е.А., Поправка Е.С., Козлов К.Л. Концентрация цитокинов в слюне как предиктор сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста // Всероссийская междисциплинарная конференция с международным участием: «Коморбидность и клиническая антропология физических заболеваний и психических расстройств: от интеграции к персонификации» Томск, 24-25 апреля 2018. С. 125-127.
23. Сараев Г.Б., Бунин В.А., Карпасова Е.А., Поправка Е.С., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Пальцева Е.М. Матриксные металлопротеиназы как маркеры кардиоваскулярной патологии в периферических тканях у людей разного возраста // IV Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов, Рязань, 28-29 ноября 2018. С. 75-76.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АГ</b>	артериальная гипертензия
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ИБС</b>	ишемическая болезнь сердца
<b>ИМ</b>	инфаркт миокарда
<b>МРТ</b>	магнитно-резонансная томография
<b>ССЗ</b>	сердечно-сосудистые заболевания
<b>ССП</b>	сердечно-сосудистая патология
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ЭКГ</b>	электрокардиограмма
<b>ICAM-1</b>	внутриклеточная молекула адгезии 1
<b>IL</b>	интерлейкин

## СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С. и др. Сравнительная характеристика экспрессии пептида Аβ42 и τ-протеина в гиппокампе, фибробластах кожи и буккальном эпителии у пациентов пожилого и старческого возраста с болезнью Альцгеймера // Клиническая медицина. 2019. Т. 97. №1. С. 46-51; Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С. и др. Экспрессия α-синуклеина и пептида Аβ42 в черной субстанции и буккальном эпителии при болезни Паркинсона у людей разного возраста // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16, № 6. С. 35–40; Коновалов С.С., Полякова В.О., Дробинцева А.О. и др. Мелатонин: возможность анализа маркера возраст-ассоциированной патологии в буккальном эпителии и моче // Клиническая медицина. 2017. Т. 95. № 2. С. 136-139; Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л. и др. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма // Успехи геронтологии. 2013. Т.26, №4. С. 610-613; Трифонов Н.И., Медведев Д.С., Полякова В.О. и др. Экспрессия сигнальных молекул в буккальном эпителии людей разного возраста с хроническим пародонтитом // Молекулярная медицина. 2017. Т.15, №4. С. 29-32; Chagas P., Mazocco L., Piccoli J.D.C.E. et al. Association of alcohol consumption with coronary artery disease severity // Clin Nutr. 2017. Vol. 36(4). P. 1036–1039; Chen Q. et al. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism // Nature Immunology. 2006. Vol. 7. P. 1299–1308; Dores H., de Araújo Gonçalves P., Cardim N. et al. Coronary artery disease in athletes: An adverse effect of intense exercise? // Rev Port Cardiol. 2018. Vol. 37(1). P. 77–85; Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // The New England Journal of Medicine. 2007. Vol. 357.P. 2482–2494; Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018. Vol. 15(9). P. 505-522; Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F. et al. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based // Front Immunol. 2018. Vol. 9:2031; Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000. Vol. 908. P. 244–254; Fotis L., Agrogiannis G., Vlachos I.S. et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule

(VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model // *In Vivo*. 2012. Vol. 26(2). P. 243-250; *Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al.* Associations of elevated Interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // *Am J Med*. 1999. Vol. 106. P. 506–512; *Karpouzas G.A., Estis J., Rezaeian P. et al.* High-sensitivity cardiac troponin I is a biomarker for occult coronary plaque burden and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2018. Vol. 57(6). P. 1080-1088; *Khera A.V., Kathiresan S.* Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation // *Nat Rev Genet*. 2017. Vol. 18(6). P. 331–344; *Keskin M., Hayiroğlu M.I., Keskin T. et al.* A novel and useful predictive indicator of prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction, the prognostic nutritional index // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017 Vol. 27(5). P. 438-446; *Kovács F., Kocsis I., Varga M. et al.* Automated measurement of biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction // *Orv. Hetil*. 2015. Vol. 156(24). P. 964–971; *Peña J.M., Min J.K.* Coronary artery disease: Sex-related differences in CAD and plaque characteristics // *Nat Rev Cardiol*. 2016. Vol. 13(6). P. 318–319; *Marzolla V., Armani A., Mammi C. et al.* Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis // *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 232. P. 233-242; *Meyer K.A., Guilkey D.K., Tien H.C. et al.* Instrumental-Variables Simultaneous Equations Model of Physical Activity and Body Mass Index: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study // *Am J Epidemiol*. 2016. Vol. 184(6). P. 465–476; *Naito R., Miyauchi K.* Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus // *Int Heart J*. 2017. Vol. 58(4). P. 475–480; *Risavi B.L., Staszko J.* Prevalence of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Pennsylvania (USA) Firefighters // *Prehosp Disaster Med*. 2016. Vol. 31(1). P. 102–107; *Rusnak J., Fastner C., Behnes M. et al.* Biomarkers in Stable Coronary Artery Disease // *Curr Pharm Biotechnol*. 2017. Vol. 18(6). P. 456–471; *Tricoci P., Leonardi S.* Determining myocardial infarction after PCI: CK-MB, troponin, both, or neither? // *MLO Med Lab Obs*. 2015. Vol. 47(1). P. 14–16; *Wu T.T., Gao Y., Zheng Y.Y. et al.* Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women // *Lipids in Health and Disease*. 2018. Vol. 17(1). P. 197; *Zhang S., Diao J., Qi C. et al.* Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018. Vol. 18(1). P. 75.

**КАРПАСОВА Евгения Александровна** ТРОПОНИН-1, ICAM-1 И IL-6 КАК ПРЕДИКТОРЫ КОРОНАРНОЙ КАТАСТРОФЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА// Автореф. дис. канд. биол. наук: 3.1.31 – геронтология и гериатрия. СПб. – 2022. – 27 с.

Подписано в печать «15» сентября 2022 г. Формат 60\*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ \_\_\_\_\_.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»  
Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ» 197376, С.-Петербург, ул. проф. Попова, 5.