

УТВЕРЖДАЮ:

Директор
Автономной научной
некоммерческой организации
высшего образования научно-
исследовательский центр
"Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии
з.д.н. РФ, чл.-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

В.Х. Хавинсон

20 апреля 2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Автономной научной некоммерческой организации
высшего образования научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»**

Диссертация «Тропонин-1, ICAM-1 и IL-6 как предикторы коронарной катастрофы у пациентов разного возраста» выполнена в лаборатории молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Карпасова Евгения Александровна работает в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» научным сотрудником. Е.А. Карпасова в 2008 г. окончила Санкт-Петербургскую государственную медицинскую академию им. И.И. Мечникова ФАЗСР, квалификация «врач по специальности лечебное дело».

Е.А. Карпасова является соискателем АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» без окончания аспирантуры. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №131/2018 от 26.12.2018 г. выдана в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ. Научный руководитель: д.б.н., доцент Линькова Наталья Сергеевна – руководитель лаборатории молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

По итогам обсуждения диссертации Карпасова Евгения Александровна «Тропонин-1, ICAM-1 и IL-6 как предикторы коронарной катастрофы у пациентов разного возраста» принято следующее заключение.

Представленная диссертационная работа Карпасовой Евгении Александровны состоит из введения, содержащего актуальность

проведенной работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 103 страницах, содержит 24 рисунка. Список литературы содержит 144 источника, из них на русском языке – 19, на английском языке – 125.

Диссертационная работа Е.А. Карпасовой выполнена на высоком научном уровне с использованием современных экспериментальных методов. Все результаты, представленные в диссертации, получены при непосредственном участии автора.

Личный вклад автора в диссертационное исследование состоял в разработке дизайна исследования, проведении экспериментов, статистической обработке и анализе данных. Автор принимала участие во всех исследованиях, включавших в себя иммуноцитохимическое исследование буккального эпителия лазерную сканирующую конфокальную микроскопию, морфометрию. Автор также принимала участие в анализе данных, статистической обработке полученных результатов исследования, написании статей, тезисов, главы в монографии, выступлении с докладами на международных и отечественных конференциях.

Актуальность. 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, пол, генетические особенности. 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. Наконец, к бихевиоральным факторам, способным привести к обострению ИБС, относятся курение, недостаточная двигательная активность или физические нагрузки превышающие адаптационные возможности организма, потребление алкоголя, подверженность хроническому стрессовому воздействию, а также нездоровые пищевые привычки. 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. 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 СП. 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.

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.

Достоверность полученных результатов подтверждается корректной, общепринятой статистической обработкой результатов экспериментальных измерений, а также положительными результатами практического использования данных, представленных в настоящем диссертационном исследовании.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. 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. Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

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.

Апробация работы. 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).

Соответствие диссертации специальности. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала диссертационная работа Карпасовой Евгении Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 и п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия. Диссертация «Тропонин-1, ICAM-1 и IL-6 как предикторы коронарной катастрофы у пациентов разного возраста» Карпасовой Евгении Александровны рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия. Заключение принято на заседании Проблемной комиссии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Присутствовало на заседании - 11 чел. Результаты голосования: «за» - 11 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол №2 от 13 апреля 2022 г.

Председатель Проблемной комиссии
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии»
засл. деят. науки РФ,
доктор мед. наук, профессор



Т.А. Рыжак

Ответственный секретарь Проблемной комиссии
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии»
доктор биол. наук, профессор

Т.В. Кветная

20 апреля 2022 г.