

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт физиологии
им. И.П. Павлова
Российской академии наук
(ИФ РАН)

199034, Санкт-Петербург, Васильевский остров,
набережная Макарова, д. 6
188680, Ленинградская обл., Всеволожский район,
Колтушское сельское поселение,
село Павлово, ул. Быкова, д. 36
Телефоны: (812)328-0701, 328-1301
(813)70-72-501.
Факсы: (812) 328-0501, (813)7072-485.
E-mail: Pavlov.institute@infran.ru
Сайт: http://www.infran.ru
ОКПО 02698565 ОГРН 1037800014823
ИНН 7801022898 / КПП 780101001

От «04» 06 2022 г. № 2115/001-386
На № от «17» 05 2022 г. № 21

Г «УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора
ФГБУН Института физиологии
им. И. П. Павлова РАН
д.б.н. Т.Р.Мошонкиной



2022 г.]

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы
Пухальской Анастасии Эдуардовны

«Сиртуины в слюне и буккальном эпителии: предикторы нейродегенеративных процессов, ассоциированных со старением», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.01.31 – геронтология и гериатрия

Актуальность темы исследования

Наблюдаемое в последнее десятилетие неуклонное увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира приводит к увеличению частоты возникновения нейродегенеративных заболеваний, самым распространенным из которых является болезнь Альцгеймера. Одной из проблем выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития патологических состояний организма в этом случае, является сложность диагностики этого нейродегенеративного заболевания на ранних стадиях, что затрудняет их своевременную фармакологическую коррекцию. Большинство современных препаратов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера, неэффективны на поздних стадиях заболевания. Поэтому актуальной задачей геронтологии является разработка новых методов диагностики нейродегенеративных заболеваний, которые позволят выявить патологию на ранней стадии и применить соответствующее лечение, повысив, таким образом, качество жизни пациентов старших возрастных групп.

Использование результатов диссертационной работы в научной работе и учебном процессе

Диссертационная работа А.Э. Пухальской является научной темой, выполняемой по основному плану научно-исследовательских работ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Научная новизна и практическая значимость исследования

В работе А.Э. Пухальской впервые проведено сравнительное изучение экспрессии сиртуинов SIRT1,3,5,6 у лиц без нейропатологии и при болезни Альцгеймера в гиппокампе, буккальном эпителии и слюне у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста. Автором впервые показано, что с возрастом и при болезни Альцгеймера экспрессия SIRT1,3,6 в гиппокампе и буккальном эпителии снижается. Возрастное снижение экспрессии SIRT1,3,6 в буккальном эпителии у лиц без нейропатологии носит умеренный характер, тогда как при болезни Альцгеймера этот процесс ярко выражен. Автором впервые установлено, что в буккальном эпителии, слюне и головном мозге этот процесс носит сходный характер. А.Э. Пухальской впервые показано, что уменьшение экспрессии SIRT1,3,6 в буккальном эпителии и концентрации SIRT1,3,5 в слюне у людей старших возрастных групп может применяться для ранней диагностики болезни Альцгеймера. Полученные данные вносят важный вклад в понимание молекулярных аспектов старения головного мозга и разработку методов оценки темпа старения организма в норме и при нейропатологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Изучение экспрессии сиртуинов как сигнальных молекул - предикторов болезни Альцгеймера - было проведено на аутопсийном материале гиппокампа, биопсийном материале буккального эпителия и слюны пациентов среднего, пожилого и старческого возраста. Применение ряда

современных методов молекулярной и клеточной биологии позволило автору получить новые достоверные результаты.

Для достижения поставленной цели и решения задач А.Э. Пухальская использовала иммунофлуоресцентное окрашивание гиппокампа и буккального эпителия, лазерную сканирующую конфокальную микроскопию с последующей морфометрической оценкой данных и оценку концентрации сигнальных молекул в слюне методом иммуноферментного анализа. Эти современные методы широко используются отечественными и зарубежными исследователями. Для оценки результатов окрашивания автором было использовано программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». Автор оценивал площадь экспрессии, анализируя 5 полей зрения при увеличении 200.

По материалам диссертации А.Э. Пухальской опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных исследований (из них 3 статьи в журналах, реферируемых в базе данных Scopus), 1 глава в монографии, 5 тезисов докладов.

Недостатки и спорные положения в работе

Диссертационная работа Анастасии Эдуардовны Пухальской написана грамотным литературным языком, легко и с интересом читается. Информация, содержащаяся в работе, изложена логично и последовательно. Текст проиллюстрирован большим количеством репрезентативных, грамотно оформленных гистограмм, облегчающих представление и понимание численных данных. Отдельного внимания заслуживают микрофотографии, представленные в работе: все они выполнены в хорошем качестве, информативны и содержательны, подписи к микрофотографиям достаточно подробные. Единственным недостатком является отсутствие количественного измерения интенсивности флуоресценции при иммунофлуоресцентном окрашивании антителами к SIRT1. Но

количественная морфометрическая оценка в этом случае компенсирует указанный недостаток.

Таким образом, работа выполнена и оформлена на высоком научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний к работе нет. Она продумана, логично выстроена, цель достигнута, задачи решены, получены важные приоритетные научно-практические результаты в области молекулярной биологии старения и геронтологии.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

В диссертационной работе А.Э. Пухальской получены достоверные данные об экспрессии сиртуинов в гиппокампе, буккальном эпителии и слюне при старении у лиц без нейропатологии и у пациентов с болезнью Альцгеймера. Автор работы убедительно показала, что некоторые белки семейства сиртуинов могут быть рекомендованы для использования в предиктивной диагностике болезни Альцгеймера.

Заключение

Диссертация Анастасии Эдуардовны Пухальской «Сиртуины в слюне и буккальном эпителии: предикторы нейродегенеративных процессов, ассоциированных со старением», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.01.31 – геронтология и гериатрия, является научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение актуальной научной проблемы в области геронтологии и гериатрии – описание нового способа предиктивной диагностики болезни Альцгеймера на основе оценки экспрессии сиртуинов в периферических тканях (слюна, буккальный эпителий) и оценки темпа старения организма.

Работа вносит значимый вклад в развитие биogerонтологии, а именно биологии старения и молекулярной диагностики нейродегенеративной патологии у людей разного возраста.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала настоящая диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. №1168, № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Пухальская Анастасия Эдуардовна – несомненно заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.01.31 – геронтология и гериатрия.

Отзыв утвержден на заседании лаборатории физиологии возбудимых мембран (протокол № 3 от «25» мая 2022 г).

Заведующий лабораторией физиологии
возбудимых мембран
ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» РАН,
доктор биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология,
профессор по специальности 03.03.01 - физиология

Крылов Борис Владимирович

Подпись Б.В. Крылова заверяю



7 июня 2022 г.

Подпись руки	<i>Крылов Б.В.</i>
Удостоверено	<i>Соловьева О.В.</i>
Или заверено	

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук (ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН) Сайт <http://www.infran.ru/> Электронная почта: krylov@infran.ru Адрес 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6, тел. +7 (812) 328-07-01, факс: +7 (812) 328-05-01.

СВЕДЕНИЯ

О представителе ведущей организации по диссертации Пухальской Анастасии Эдуардовны на тему «Сиртуины в слюне и букальном эпителии: предикторы нейродегенеративных процессов, ассоциированных со старением», ассоциированных со старением», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.01.31 – геронтология и гериатрия.

№ п/п	ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
1	Крылов Борис Владимирович	1949 г., гражданин России	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, заведующий лабораторией физиологии возбудимых мембран	Доктор биологических наук, 03.03.01 - физиология	Профессор 03.03.01 - физиология	<p>1. Penniyaunen, V.A.; Plakhova, V.B.; Rogachevskii, I.V.; Terekhin, S.G.; Podzorova, S.A.; Krylov, B.V. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. Pathophysiology 2019, 26, 245–352, doi:10.1016/j.pathophys.2019.06.003.</p> <p>2. Plakhova V.B., Penniyaunen V.A., Terekhin S.G., Podzorova S.A., Kalinina A.D., Krylov B.V. The role of slow sodium channels in gabaergic and noergic modulation of nociceptive neuron excitability // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2021. - Т.51. - №6. - С. 831-836.</p> <p>3. Рогачевский И.В., Калинина А.Д., Пеннийнен В.А., Терехин С.Г., Подзорова С.А., Крылов Б.В., Плахова В.Б. Возможный механизм модуляции коротких пептидамедленных натриевых каналов мембраны сенсорного нейрона // Биофизика. - 2021. - Т.66. - №4. - С. 684-695.</p> <p>4. Халисов М.М., Пеннийнен В.А., Подзорова С.А., Анкудинов А.В., Тимошук</p>

<p>К.И., Крылов Б.В. О молекулярной природе различий в реакции сенсорных нейронов и фибробластов на убаин// Журнал технической физики. - 2021. - Т.91. - №5. - С. 882-888.</p>					
<p>5. Рогачевский И.В., Самосват Д.М., Калинина А.Д., Зегря Г.Г., Крылов Б.В., Подорова С.А., Плахова В.Б. Возможный механизм лиганд-рецепторного связывания синтетического трипептида AC-RRR-NH₂ с мембраной ноцицептивного нейрона// Интегративная физиология. - 2021. - Т.2. - №4. - С. 412-419.</p>					
<p>6. V.B. Plakhova, V.A. Penniyaunen, I.V. Rogachevskii, S.A. Podzorova, M.M. Khalisov, A.V. Ankudinov, B.V. Krylov Dual Mechanism of Modulation of NaV1.8 Sodium Channels by Ouabain // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 2020. - V. 98, 11. - P. 785-802 dx.doi.org/10.1139/cjpp-2020-0197.</p>					
<p>7. Rogachevskii, I.V.; Plakhova, V.B.; Penniyaunen, V.A.; Terekhin, S.G.; Podzorova, S.A.; Krylov, B.V. New Approaches to the Design of Analgesic Medicinal Substances. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2022, 100, 43-52, doi:10.1139/cjpp-2021-0286.</p>					

Ученый секретарь Ученого Совета
 Федеральное государственное бюджетное учреждение
 «Институт физиологии им. И.П. Павлова»



к.б.н. Е.А.Петропавловская

« 4 » мая 2022 г.