

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета
Д 521.103.01 при Автономной научной некоммерческой организации
высшего образования Научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
по диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Прановича Александра Анатольевича
на тему: «Биологические маркеры патологического старения
урогенитального тракта»**

Для рассмотрения работы А.А. Прановича была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., проф. И.М. Кветного (председатель), заслуженного деятеля науки РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюняна, профессора РАН, д.б.н., проф. В.О. Поляковой.

Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена в лаборатории биogerонтологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии») под руководством доктора биологических наук, профессора Т.В. Кветной. Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, Прощаев Кирилл Иванович.

Диссертация была апробирована 04 октября 2018 г. протокол №6 на совместном заседании лаборатории биogerонтологии и отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и рекомендована к защите на Диссертационном совете Д 521.103.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.01.30 - геронтология и гериатрия (биологические науки).

Актуальность исследования. В последние годы в связи с развитием профилактического направления в превентивной геронтологии уделяется повышенное внимание к поиску биологических маркеров и изучению механизмов патологического старения. Среди наиболее значимых геронтологических проблем в заболеваемости лиц мужского пола является такое состояние как гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП).

Несомненной для развития ГАМП у пожилых пациентов является роль сопутствующих заболеваний с нейрогенным и сосудистым компонентом, таких как сахарный диабет, цереброваскулярная патология, атеросклероз крупных сосудов, и другие, которые могут вызывать или усугублять нарушения сократимости детрузора. Особое место занимает системный атеросклероз, диагностирующийся у 50-70% случаев пожилых людей с ГАМП. Согласно данным многих источников как ГАМП сам по себе, так и ГАМП в сочетании с системным атеросклерозом является патологией, характерной для мужчин старше 60 лет, и не является возрастной нормой и характеристикой нормального старения.

При анализе литературы было найдено минимальное количество работ по изучению биологических маркеров старения уrogenитального тракта, которые

могут использоваться для выявления процессов патологического и преждевременного старения этой системы. В литературе практически отсутствуют данные о закономерностях активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин пожилого и старческого возраста, о возрастных особенностях экспрессии сигнальных молекул уротелия мочевого пузыря у мужчин при его гиперфункции, системном атеросклерозе и их сочетании. Изучение модели патологического старения урогенитального тракта в виде развития ГАМП, являющегося клиническим аналогом гиперфункции уротелия, и системного атеросклероза представляется крайне актуальным в связи с высокой распространенностью данной сочетанной патологии.

Таким образом, в связи с вышеизложенным, высокую практическую значимость представляет поиск биологических маркеров патологического старения, а также возможность обобщить и систематизировать биологические маркеры патологического старения урогенитального тракта в рамках данного диссертационного исследования.

Наиболее значимые результаты, полученные в работе. Уровень активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия в процессе нормального старения остается стабильным и сохраняется вне зависимости от увеличения возраста на уровне 56,7-63,5% для ваниллоидных рецепторов и 55,4-63,4% для пуринергических рецепторов. При патологическом старении урогенитального тракта, характеризующегося гиперфункцией уротелия на фоне системного атеросклероза, происходит достоверное повышение активности ваниллоидных пуринергических рецепторов уротелия до 146,5% в пожилом возрасте и до 169,9% в старческом возрасте. Физиологическое старение урогенитального тракта характеризуется стабильными показателями экспрессии рецепторов к трансформирующему фактору роста бета-1 в биоптате клеток уротелия на среднем уровне 43,5%, а также отсутствием статистически значимых колебаний показателей оптической плотности экспрессии рецепторов к ацетилхолину, глутамату, серотонину и допамину в уротелии. Патологическое старение урогенитального тракта характеризуется достоверным повышением экспрессии рецепторов к ацетилхолину с 0,52 до 0,82 у.е., глутамату с 0,53 у.е. до 0,83 у.е., трансформирующему фактору роста бета-1 с 45,2 до 66,7 % и снижением уровней оптической площади экспрессии рецепторов к серотонину с 0,43 у.е. до 0,36 у.е. и допамину с 0,42 у.е. до 0,35 у.е. Биологическими маркерами патологического старения урогенитального тракта на модели сочетания гиперфункции уротелия и системного атеросклероза могут служить показатели активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов (снижение их активности свидетельствует о патологическом старении), показатели экспрессии рецепторов к ацетилхолину, глутамату, трансформирующему фактору роста бета – 1 (повышение их экспрессии свидетельствует о патологическом старении), показатели экспрессии рецепторов к серотонину и допамину (снижение их экспрессии свидетельствует о патологическом старении).

Достоверность работы обеспечена достаточным объемом исследований, применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и методов математико-статистической обработки полученных данных.

Новизна работы. Впервые в настоящем исследовании выявлены возрастные особенности уровня активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин при физиологическом старении, при гиперфункции уротелия, системном атеросклерозе и их сочетании. Доказано, что при физиологическом старении уrogenитального тракта не происходит достоверного повышения уровня активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия, а при патологическом старении уrogenитального тракта, характеризующимся гиперфункцией уротелия на фоне системного атеросклероза, наблюдается достоверное повышение активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия в 1,6-1,8 раза.

В рамках проведенного диссертационного исследования впервые показано, что при патологическом старении уrogenитального тракта отмечается достоверное повышение экспрессии рецепторов ацетилхолина, глутамата, трансформирующего фактора роста бета-1 и снижение уровней серотонина и допамина.

Теоретическая значимость. На основе проведенного А.А. Прановичем исследования впервые показано, что выявление активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия в качестве биологических маркеров для дифференциации процессов физиологического и патологического старения уrogenитального тракта может служить в качестве дополнительных критериев при формировании групп пациентов для проведения мероприятий по профилактике преждевременного старения.

Практическая значимость. В ходе диссертационного исследования выявлены особенности активации экспрессии ваниллоидных и пуринергических рецепторов, а также некоторых сигнальных молекул в уротелии при патологическом старении уrogenитального тракта.

Впервые установлено, что биологическими маркерами патологического старения уrogenитального тракта на модели сочетания гиперфункции уротелия и системного атеросклероза являются ваниллоидные и пуринергические рецепторы, рецепторы к ацетилхолину, глутамату, трансформирующему фактору роста бета (для которых зарегистрировано повышение экспрессии), а также рецепторы серотонина и допамина (экспрессия которых в уротелии снижается).

Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции».

Полученные соискателем результаты могут быть рекомендованы для использования в научно-практической работе для повышения качества жизни пациентов старше 60 лет, а также в учебном процессе по программам подготовки ВУЗов по специальности «Геронтология и гериатрия» и в программах последипломного образования врачей по этой специальности.

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, 2 статьи в других журналах и 5 тезисов докладов. Автореферат и опубликованные по теме диссертации научные работы полностью отражают основные научные результаты диссертационного исследования.

Заключение. На основании вышеизложенного, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Прановича Александра Анатольевича на тему: «Биологические маркеры патологического старения урогенитального тракта» 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 ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, содержит решение актуальной для современной геронтологии и гериатрии задачи: определение сигнальных молекул, которые могут служить маркерами патологического старения урогенитального тракта и может быть принята к защите по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Белушкина Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины.

Павлова Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, заведующая кафедрой патологии.

Предлагается направить работу Прановича Александра Анатольевича «Биологические маркеры патологического старения урогенитального тракта» на отзыв Ведущего учреждения в Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, улица академика Лебедева, д.6, литера Ж.)

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

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

1.	Цурко Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гематологии и гериатрии Сеченовского университета	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4, каб.106.
----	--	--

2.	Конев Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова	ГАУ ИДПО департамента социальной защиты населения города Москвы, 105066, Москва, 1-й Басманный переулок, 10
3.	Татаринова 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
4.	Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии Самарского государственного медицинского университета	443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
5.	Владимир Викторович Цурко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гематологии и гериатрии	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4, каб.106.
6.	Наталья Юрьевна Стасевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инновационного менеджмента	ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства", 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д 91

Предполагаемый срок защиты:

«24» апреля 2018 г.

Председатель комиссии:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Кветной

Члены комиссии:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Арутюнян

профессор РАН,
доктор биологических наук, профессор

В.О. Полякова

«19» февраля 2019 г.