

**ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**  
**на соискание ученой степени доктора биологических наук**  
**Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров**  
**нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических**  
**тканях у людей пожилого и старческого возраста»,**  
**по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Диссертационная работа Зуева В.А. посвящена изучению экспрессии маркеров нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) в головном мозге и периферических тканях людей пожилого и старческого возраста. Актуальность данной работы обусловлена существующими на данный момент затруднениями в дифференциальной диагностике НДЗ на ранних стадиях. В настоящее время объективным показателем самых распространенных НДЗ, болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП), является гистологическое подтверждение, которое возможно только после смерти пациента. В связи с этим в настоящее время ведется активный поиск периферических тканей (лимфоциты крови, фибробласты кожи, буккальный эпителий, спинномозговая жидкость (СМЖ)), которые могут содержать сигнальные молекулы, верифицируемые в отделах головного мозга, подверженных нейродегенерации при БА и БП.

Стандартными маркерами для диагностики БА в СМЖ являются пептид Аβ42 и τ-протеин. Специфичность и чувствительность диагностики БА при анализе этих биомаркеров составляет 85-90%. Однако этот метод не применим для рутинной клинической практики, так как сопряжен с развитием осложнений при выполнении инвазивной процедуры забора СМЖ. Определение α-синуклеина в крови или СМЖ позволяет сделать вывод о наличии/отсутствии БП. Однако для БА и БП не существует стандартизированных и повсеместно применяемых диагностических тестов. Следовательно, настоящая диссертационная работа вносит является важным вкладом в разработку подобных методов диагностики.

В диссертационной работе Василия Александровича впервые выявлено повышение экспрессии маркеров апоптоза (p16, p53) при естественном старении и развитии БА и БП в головном мозге и периферических тканях. Также соискателем впервые отмечено снижение экспрессии протеинкиназы С у пациентов старших возрастных в гиппокампе и буккальном эпителии. В буккальном эпителии у людей пожилого и старческого возраста с БА и БП верифицирована экспрессия τ-протеина, пептида Аβ42 и α-синуклеина – основных молекулярных маркеров этих НДЗ. В фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста зарегистрирована только экспрессия пептида Аβ42 и α-синуклеина, тогда как синтез τ-протеина не выявлен. Эти данные впервые позволили сравнить информативность экспрессии молекул – маркеров БА и БП в периферических тканях.

Диссертационное исследование Зуева В.А. выполнено на высоком методическом уровне, логично выстроено, написано грамотным и лаконичным

научным языком, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов с практическими рекомендациями, списка цитируемой литературы. В работе описаны молекулярно-клеточные механизмы, способы диагностики и фармакотерапии НДЗ, подробно изложены материалы и методы исследования. При проведении исследования, как следует из автореферата, использованы современные методы иммунохимического, флуоресцентного, морфометрического и статистического анализов. Основные результаты работы проиллюстрированы высококачественными фотографиями и имеют важное научно-практическое значение для современной биологии и геронтологии. Высокий уровень работы подтверждается наличием 36 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 монографии, 3 глав в монографиях, 1 учебного пособия и 16 тезисов докладов.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации, Зуев Василий Александрович, несомненно заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Заведующий кафедрой нормальной физиологии  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова» МЗ РФ  
доктор биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология,  
профессор по специальности 03.03.01 - физиология

Марьянович Александр Тимурович

«2» октября 2020 г.

Подпись д.б.н., проф. А.Т. Марьяновича заверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский  
университет имени И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации. (ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ)  
Почтовый адрес организации: 195067, Россия, Санкт-Петербург,  
Пискаревский пр., д. 47 Телефон факс: +7(812)-303-50-00, e-mail:  
atm52@mail.ru web сайт: <http://szgmu.ru>



Подпись Марьяновича А.Т.  
заверяю  
ученый секретарь Университета  
Бакущина И.В.

## **ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

**Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Разрыв связей между разными отделами ЦНС, которые возникают в результате нарушения нейропластичности и апоптоза нейронов, как правило, приводят к нейродегенеративным заболеваниям. Апоптоз нейронов приводит к дисбалансу синтеза и выделения нейромедиаторов, что на системном уровне выражается в нарушении памяти, координации движений, социальной дезадаптации. При этом подавляющее большинство нейродегенеративных заболеваний развиваются у пациентов пожилого и старческого возраста.

При болезни Альцгеймера наблюдается превалирование дегенерации нейронов гиппокампа. Болезнь Паркинсона характеризуется гибелью нейронов черной субстанции, что приводит к нарушению функции базальных ганглиев в условиях дофаминергического дефицита. Принимая во внимание растущую распространенность болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, важным направлением исследований в геронтологии является нахождение методов ранней диагностики этих заболеваний. Разработка прижизненных методов диагностики болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, предложенная в исследовании В.А. Зуева, очень важна. Она позволит своевременно начинать терапию этих заболеваний, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов старших возрастных групп.

В диссертации Василием Александровичем впервые было проведено сравнительное изучение экспрессии ключевых сигнальных молекул – маркеров болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа С, α-синуклеин, p16, p53,) в гиппокампе и черной субстанции головного мозга и периферических тканях (буккальный эпителий, фибробласты кожи). Такой подход позволил выяснить роль указанных сигнальных молекул в старении ЦНС «в норме» и при нейродегенеративных заболеваниях. Так же автором было установлено, что экспрессия маркеров клеточного старения, вовлеченных в сигнальный каскад апоптоза (p16, p53), повышается при «нормальном» старении и развитии болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона в головном мозге и периферических тканях. Впервые было показано, что у людей пожилого и старческого возраста в гиппокампе и буккальном эпителии более чем в 7 раз снижается экспрессия протеинкиназы С. В буккальном эпителии у пациентов старших возрастных групп с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона верифицирована экспрессия τ-протеина, пептида Аβ42 и α-синуклеина – основных молекулярных маркеров этих нейродегенеративных

заболеваний. В фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста зарегистрирована только экспрессия пептида Аβ42 и α-синуклеина, тогда как синтез τ-протеина не выявлен. Эти данные позволили В.А. Зуеву сравнить информативность экспрессии молекул – маркеров болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона в периферических тканях – буккальном эпителии и фибробластах кожи.

### Заключение

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), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Директор ОГБУЗ  
«Смоленский областной  
институт патологии»,  
доктор медицинских наук  
(14.03.02 – патологическая анатомия),  
профессор (14.03.02 – патологическая анатомия)



*А.Е. Доросевич*

Доросевич Александр Евдокимович

22 сентября 2020 г.

Подпись проф. А.Е. Доросевича удостоверяю

Начальник отдела кадров  
ОГБУЗ «Смоленский областной  
институт патологии»

*Г.В. Пилипюк*

Пилипюк Галина Васильевна

ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»  
214018, Россия, Смоленская обл., г. Смоленск, пр. Гагарина, 27  
+7 (481) 55 41 24 oguzsoip@yandex.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия

Диссертационное исследование Василия Александровича Зуева посвящено актуальной, но недостаточно разработанной теме молекулярной геронтологии – изучению прижизненных методов диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона. Анализ содержания автореферата позволяет утверждать, что диссертационное исследование В.А. Зуева является актуальной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, обладающей практической и теоретической значимостью. Практическая ценность работы заключается в том, что полученные результаты позволяют разработать алгоритм прижизненной диагностики и оценки эффективности терапии болезней Альцгеймера и Паркинсона у лиц старших возрастных групп.

Достоверность и обоснованность проведенного научного исследования обеспечиваются целостным, комплексным подходом к научному исследованию, адекватностью методов исследования её цели и задачам, научной апробацией основных идей. Полученные в исследовании данные об изменении интенсивности экспрессии ассоциированных с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона сигнальных молекул (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа С, α-синуклеин, маркеры клеточного старения и апоптоза p16 и p53) в буккальном эпителии и фибробластах кожи позволяют автору сделать обоснованный вывод о целесообразности использования указанных периферических тканей для ранней диагностики этих нейродегенеративных заболеваний. Особенно перспективным в этом плане представляется изучение буккального эпителия, поскольку для проведения диагностических процедур достаточно произвести иммуноцитохимическое окрашивание на указанные сигнальные молекулы - биомаркеры болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона без необходимости культивирования клеток. Более того, В.А. Зуевым было впервые показано, что в клетках буккального эпителия прослеживалась более сильная корреляция с клетками гиппокампа и черной субстанции в динамике экспрессии основных сигнальных молекул – маркеров болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа С, α-синуклеин). Таким образом, буккальный эпителий представляет собой объект для ранней прижизненной диагностики болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В качестве молекулярных маркеров диагностики болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона в буккальном эпителии можно использовать пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназу С, p16, p53 и α-синуклеин.

Автореферат диссертации отличается научным стилем и логичностью изложения, материал хорошо структурирован. Стратегия и тактика диссертационного исследования выбраны правильно. Общая характеристика исследования, основное содержание работы, теоретические и практические части автореферата диссертации сбалансированы.

### Заключение

Содержание автореферата свидетельствует, что диссертация В.А. Зуева является самостоятельно выполненной, законченной научной квалификационной работой, имеющей значение для развития молекулярной биологии и геронтологии.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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 28.08. 2017 г. № 1024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»,  
доктор медицинских наук, профессор  
14.01.30 – Геронтология и гериатрия

Ильницкий Андрей Николаевич

Подпись д.м.н., профессора А.Н. Ильницкого заверяю:

Ведущий специалист по кадрам

Полякова Ольга Леонидовна

«8» октября



Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Адрес: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91, телефон +7 495 601 91 79. Сайт: <http://www.medprofedu.ru/>. E-mail: [ilnitski@yandex.ru](mailto:ilnitski@yandex.ru)

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Диссертационное исследование Зуева Василия Александровича посвящено оценке экспрессии сигнальных молекул в головном мозге лиц с нейропатологией разного возраста. Работа выполнена на большом материале с использованием современных методов иммуноцитохимического и иммуногистохимического важному вопросу молекулярной геронтологии - ранней диагностике болезней Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП) у людей пожилого и старческого окрашивания и иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии. Как можно заключить из таблиц, представленных в автореферате, результаты исследования прошли адекватную статистическую обработку. Важнейшим заключением по исследованию является констатация увеличения экспрессии бета-амилоидного пептида (A $\beta$ 42) и некоторых транскрипционных факторов (p16, p53) в буккальном эпителии и фибробластах кожи пациентов с БА и БП старших возрастных групп. Соискатель совершенно справедливо делает вывод о том, что периферические ткани (фибробласты кожи и буккальный эпителий) можно использовать для ранней диагностики БА и БП. Факт увеличения иммуноцитохимического окрашивания на пептид A $\beta$ 42 в фибробластах кожи уже был ранее описан в некоторых исследованиях, что совпадает с данными В.А. Зуева. При этом в диссертационном исследовании параллельно рассматриваются изменения экспрессии транскрипционных факторов, тау-протеина, протеинкиназы-С как дополнительных молекулярных маркеров БА и БП. Все вышесказанное свидетельствует о наличии существенной

практической и фундаментальной новизны представленного В.А. Зуевым исследования.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации, Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Заведующая кафедрой гериатрии  
и возрастной эндокринологии  
ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ  
доктор медицинских наук, доцент  
(14.01.30 – геронтология и гериатрия,  
14.01.15 - травматология и ортопедия)

Булгакова Светлана Викторовна

Подпись С.В. Булгаковой заверяю

«20» октября 2020 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Сайт: <http://www.samsmu.ru/> Электронная почта: [info@samsmu.ru](mailto:info@samsmu.ru)



## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук Зуева Василия Александровича на тему:  
«Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в  
головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого  
возраста», по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

В следствии увеличения доли лиц пожилого и старческого возраста по всему миру частота возникновения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) возрастает. Болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются самыми распространенными патологиями среди широкого спектра НДЗ. Формирование в нейронах гиппокампа нейрофибриллярных клубков из гиперфосфорилированного  $\tau$ -протеина и сенильных бляшек из  $\beta$ -амилоида является причиной поражения областей мозга, ответственных за формирование памяти при БА. Нарушение функций базальных ганглиев, приводящее к расстройству двигательной активности при БП, связано с агрегацией и накоплением  $\alpha$ -синуклеина в дофаминергических нейронах черной субстанции.

Эффективный способ лечения рассматриваемых НДЗ на сегодняшний день отсутствует ввиду сложности изучения их патогенеза, а также слабо развитых методов диагностики. Следовательно, поиск способов ранней диагностики НДЗ будет способствовать полноценному лечению пациентов и повышению их качества жизни.

Определение экспрессии сигнальных молекул в биологических тканях является перспективным направлением современной предиктивной диагностики широкого спектра заболеваний. Ввиду этого тема диссертации Зуева Василия Александровича «Экспрессия сигнальных молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста» является актуальной задачей молекулярной геронтологии.

В результате сравнительного изучения экспрессии ключевых молекул – маркеров БА и БП (пептид А $\beta$ 42,  $\tau$ -протеин, протеинкиназа С, p16, p53,  $\alpha$ -синуклеин) в головном мозге и периферических тканях была оценена роль указанных молекул в старении центральной нервной системы в норме и при НДЗ. Выявлено, что в головном мозге и периферических тканях при естественном старении, развитии БА и БП экспрессия маркеров клеточного старения, вовлеченных в апоптоз, повышается. Также у людей пожилого и старческого возраста в гиппокампе и буккальном эпителии показано снижение экспрессии протеинкиназы С более чем в 7 раз. В буккальном эпителии пациентов старших возрастных групп с БА и БП верифицирована экспрессия  $\tau$ -протеина, пептида А $\beta$ 42 и  $\alpha$ -синуклеина. Экспрессия пептида А $\beta$ 42 и  $\alpha$ -синуклеина также зарегистрирована в фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста с НДЗ.

Полученные В.А. Зуевым результаты позволяют разработать способ прижизненной диагностики и оценки эффективности терапии лиц старших возрастных групп с БА и БП. Простым, высокоинформативным и неинвазивным методом диагностики и оценки эффективности лечения БА, БП и ускоренного старения организма может стать выявление экспрессии ключевых молекул – маркеров БА (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа-С), БП (α-синуклеин) и старения (p16, p53).

В своей работе соискатель использовал аутопсийный материал гиппокампа и черной субстанции, биопсийный материал буккального эпителия и фибробласты кожи пациентов с БА и БП. В.А. Зуевым проведено иммуногисто- и иммуноцитохимическое исследование для верификации маркеров НДЗ в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста, а также морфометрическое исследование и статистическая обработка полученных результатов. Используемая методология исследования является современной, позволяет считать результаты, полученные в работе, достоверными, репрезентативными и имеющими важное научное и научно-практическое значение для молекулярной биологии и геронтологии.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации, Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Шишкин А.Н.

#### Данные об авторе отзыва:

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9;

Телефон: 8 (921) 641-33-30 E-mail: a.n. shishkin@spb.ru



## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук Зуева Василия Александровича на тему:  
«Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном  
мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», по  
специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

В настоящее время важной задачей современной биogerонтологии и медицины является поиск способов ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП). Разработка таких методов позволит своевременно начинать терапию этих заболеваний, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов старших возрастных групп. Целью диссертационной работы явилась верификация в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи людей разного возраста сигнальных молекул – маркеров БА и БП.

Диссертационное исследование Зуева В.А. выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов иммунофлуоресцентного, морфометрического и статистического анализов. В работе достаточное внимание уделено описанию изученных молекулярных механизмов и способов фармакотерапии БА и БП, что свидетельствует о глубокой осведомленности диссертанта в рассматриваемой проблеме.

В работе диссертанта впервые установлено, что экспрессия маркеров клеточного старения, вовлеченных в апоптоз (p16, p53), повышается при «нормальном» старении и развитии БА и БП в головном мозге и периферических тканях. Кроме того, Зуевым В.А. впервые показано, что у людей пожилого и старческого возраста в гиппокампе и буккальном эпителии более чем в 7 раз снижается экспрессия протеинкиназы С. В буккальном эпителии у пациентов старших возрастных групп с БА и БП верифицирована экспрессия  $\tau$ -протеина, пептида А $\beta$ 42 и  $\alpha$ -синуклеина – основных молекулярных маркеров этих НДЗ. В фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста зарегистрирована только экспрессия пептида А $\beta$ 42 и  $\alpha$ -синуклеина, тогда как синтез  $\tau$ -протеина не выявлен. Эти данные впервые позволили сравнить информативность экспрессии молекул – маркеров БА и БП в периферических тканях – буккальном эпителии и фибробластах кожи.

На основании полученных данных Зуев В.А. предлагает новый неинвазивный метод ранней диагностики БА и БП, который основан на верификации экспрессии пептида А $\beta$ 42,  $\tau$ -протеина, протеинкиназы С, а также экспрессии пептида А $\beta$ 42 и  $\alpha$ -синуклеина в буккальном эпителии и фибробластах кожи для диагностики БА и БП, соответственно. Использование указанных молекул совершенно закономерно ввиду того, что они являются ключевыми маркерами рассматриваемых заболеваний. Кроме того, использование периферических тканей как неинвазивного метода диагностики БА и БП превалирует над имеющимися инвазивными способами оценки маркеров НДЗ в спинномозговой жидкости и крови.

Таким образом, диссертационное исследование Зуева В.А. является грамотно спланированным научным трудом, результаты которого несомненно имеют важное научное и практическое значение для биogerонтологии и медицины. Достоверность полученных результатов подтверждается широкой апробацией работы. Результаты

диссертации доложены и обсуждены на региональных и международных конференциях, форумах и конгрессах в период с 2016 по 2019 год. По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 монография, 3 главы в монографиях, 1 учебное пособие и 16 тезисов докладов.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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, № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации, Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Профессор кафедры факультетской терапии,  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»МО РФ,  
доктор медицинских наук (14.00.03 – эндокринология, 14.00.16 – патологическая физиология), профессор (14.01.04 –внутренние болезни)

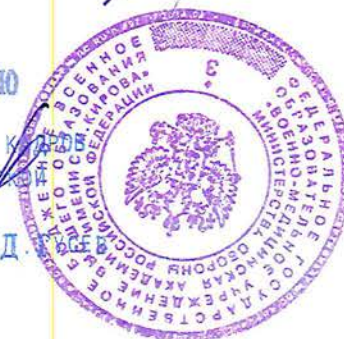
Виталий Иванович Один

В.И. Один

«30» 09 2020 г.

ПОДЛИННОСТЬ  
ПОДПИСИ ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела  
Военно-медицинской  
Академии  
полковник М/С Д



Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ) 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. <https://www.vmeda.org>/8 (812) 292-32-01; 8 (812) 542-62-28 e-mail: [OdinVitali@mail.ru](mailto:OdinVitali@mail.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия

Наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями являются болезни Альцгеймера и Паркинсона. Изучение механизмов их патогенеза и поиск методов ранней диагностики представляет особый интерес для геронтологии и молекулярной биологии. На основе фундаментальных знаний возможна разработка предиктивных методов диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона. Это позволит своевременно начинать терапию этих заболеваний, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов старших возрастных групп.

Целью диссертационного исследования Зуева Василия Александровича явилась верификация в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи людей разного возраста сигнальных молекул – маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона.

В качестве объектов морфо-функционального исследования был выбран аутопсийный материал гиппокампа пациентов с болезнью Альцгеймера пожилого и старческого возраста, биопсийный материал буккального эпителия и фибробласты кожи пациентов с болезнью Альцгеймера пожилого и старческого возраста, аутопсийный материал черной субстанции пациентов с болезнью Паркинсона пожилого и старческого возраста, биопсийный материал буккального эпителия и фибробласты кожи пациентов с болезнью Паркинсона пожилого и старческого возраста. Используемые в диссертационном исследовании методы являются современными и достаточными для получения достоверных результатов.

Диссертация содержит новые приоритетные данные, представляющие большой научный интерес и имеющие значительную практическую значимость.

Полученные в диссертационном исследовании результаты позволяют разработать алгоритм прижизненной диагностики и оценки эффективности терапии болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона у лиц старших возрастных групп. Практическая значимость работы Зуева Василия Александровича состоит в том, что выявленная в ходе исследований экспрессия ключевых молекул – маркеров болезни Альцгеймера (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа-С), болезни Паркинсона (α-синуклеин) и старения (p16, p53) может служить высокоинформативным неинвазивным и простым в исполнении методом диагностики и оценки эффективности

лечения болезней Альцгеймера, Паркинсона и ускоренного старения организма.

### Заключение

Работа выполнена на высоком методическом уровне и представляет собой большой вклад в решение задач, имеющих важное научное и научно-практическое значение для геронтологии – поиск сигнальных молекул – маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона для прижизненной ранней диагностики этих заболеваний. Высокий уровень работы подтверждается наличием 36 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований.

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), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Зуев Василий Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Профессор кафедры факультетской терапии  
им. профессора В.А. Вальдмана  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет» МЗ РФ  
доктор медицинских наук  
(специальность 14.01.30 – геронтология и гериатрия),  
доцент (специальность 14.01.04 – внутренние болезни)

«09» 10 2020 г.

*В. Федор*

Федорцов Виктор Николаевич

Подпись В.Н. Федорца заверяю



*по кадровой службе  
Федорцов В.Н.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ)

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Телефон: +7 (812) 295-06-46 Мейл: [viktor.fedorec@rambler.ru](mailto:viktor.fedorec@rambler.ru) Сайт: <https://gpmu.org/>

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук Зуева Василия Александровича на тему:  
«Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и  
периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста»,  
по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия

Болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются прогрессирующими патологиями, приводящими к развитию деменции. В связи с глобальным постарением населения доля лиц, страдающих деменцией, увеличивается с каждым годом. Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются острой медико-социальной проблемой ввиду колоссальных затрат на лечение, обслуживание и уход таких пациентов. Лечение затрудняется наличием длительного бессимптомного периода, предшествующего развитию когнитивных нарушений. Современная диагностика позволяет выявить наличие молекул-маркеров БА и БП в спинномозговой жидкости, а также при визуализации амилоидных бляшек на позитронно-эмиссионной томографии с использованием радиоактивно-меченных соединений. Оба способа являются инвазивными и используются при проявлении когнитивных нарушений. Таким образом, вопросы ранней неинвазивной диагностики самых распространенных НДЗ, приводящих к деменции, особенно актуальны в настоящее время.

Диссертационная работа Зуева В.А. посвящена изучению экспрессии маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста.

Диссертационное исследование грамотно структурировано и последовательно изложено в трех главах с заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком использованных источников. В работе подробно изучены эпидемиология, клиническая картина, молекулярные механизмы патогенеза, а также современные способы диагностики и фармакотерапии самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Исследование проведено на аутопсийном материале гиппокампа и черной субстанции, биопсийном материале буккального эпителия и фибробластах кожи пациентов пожилого (60-74 года) и старческого возраста (75-89 лет) с БА и БП. Экспрессия маркеров НДЗ была определена иммунофлуоресцентным методом с последующим морфометрическим анализом изображений, полученных при конфокальной микроскопии. Результаты диссертационного исследования Зуева В.А. подробно изложены в автореферате, дополнены графиками и микрофотографиями высокого качества, что обеспечивает наилучшее восприятие большого объема количественных данных. На основании представленных данных в диссертационной работе предлагаются перспективные методы ранней и предиктивной диагностики НДЗ.

На основании автореферата можно однозначно заключить, что диссертационное исследование проведено Зуевым В.А. самостоятельно, обладает внутренним единством, а высокая методологическая база не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов, имеющих важное научно-практическое значение для современной биологии и геронтологии. Высокий уровень работы подтверждается наличием 36 научных работ, в том

числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 монография, 1 учебного пособия, 3 глав в монографиях и 16 тезисов докладов.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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, № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации, Зуев Василий Александрович, несомненно заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Профессор высшей школы  
биомедицинских систем и технологий  
института биомедицинских систем и технологий  
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский  
политехнический университет Петра Великого»  
доктор биологических наук по специальности  
14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика



Воробьев Константин Владимирович

«1» окт. 2020 г.

Подпись д.б.н. К.В. Воробьева заверяю

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого")  
Почтовый адрес организации: 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29.

Телефон/факс: +7 (812) 775-05-30

e-mail: [vorobiev\\_kv@spbstu.ru](mailto:vorobiev_kv@spbstu.ru)

web сайт: <https://www.spbstu.ru/>





## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия

Актуальность диссертационной работы В.А. Зуева, посвященной изучению маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста, не вызывает сомнений. Болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются нейродегенеративными патологиями, развивающимися преимущественно у людей пожилого и старческого возраста. Наблюдаемое в последнее десятилетие неуклонное старение населения в развитых странах мира приводит к увеличению частоты возникновения нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим БА и БП представляют собой актуальную медико-социальную проблему геронтологии и гериатрии. Принимая во внимание растущую распространенность БА и БП, важным направлением исследований представляется нахождение методов ранней диагностики этой патологии. Разработка предиктивных методов диагностики БА и БП позволит своевременно начинать терапию этих заболеваний, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов старших возрастных групп.

В.А. Зуевым было установлено, что при переходе от пожилого к старческому возрасту повышается экспрессия маркеров апоптоза и клеточного старения (p16, p53) в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи. При нейродегенеративных заболеваниях этот процесс более выражен, чем «в норме». У людей пожилого и старческого возраста при БА и БП экспрессия пептида А $\beta$ 42 в клетках буккального эпителия (в большей степени) и фибробластах кожи (в меньшей степени) увеличивается, что отражает сходный процесс в головном мозге. Также В.А. Зуевым было показано, что у людей пожилого и старческого возраста при БА экспрессия протеинкиназы С в гиппокампе и буккальном эпителии снижается, а в фибробластах кожи не изменяется. У людей пожилого и старческого возраста при БА и БП экспрессия  $\tau$ -протеина в клетках буккального эпителия увеличивается, что отражает сходный процесс в головном мозге у этих пациентов. У лиц пожилого и старческого возраста при БА и БП экспрессия  $\alpha$ -синуклеина в периферических тканях (буккальный эпителий, фибробласты кожи) увеличивается, что отражает сходный процесс в головном мозге у этих пациентов. Автором был сделан обоснованный вывод о том, что изучение экспрессии сигнальных молекул (пептида А $\beta$ 42,  $\tau$ -протеина, протеинкиназы С, маркера клеточного старения p16, маркера апоптоза p53,  $\alpha$ -синуклеина) в буккальном эпителии может использоваться для прижизненной неинвазивной диагностики БА и БП у лиц пожилого и старческого возраста.

Следует отметить, что основное содержание диссертации широко представлено и в многочисленных публикациях автора, среди них 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, 1 монография, 1 учебное пособие, 3 главы в монографиях и 16 тезисов докладов. Кроме того, диссертант принимал активное участие в международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

На основании сказанного выше можно утверждать, что представленный автореферат отражает основное содержание диссертации Василия Александровича Зуева на тему «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста» на соискание звания доктора биологических наук, а сама диссертация 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), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации – Зуев Василий Александрович - заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Заведующая кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии  
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.03.02 – патологическая анатомия),  
профессор (14.03.02 – патологическая анатомия)

« 12 » октября 2020 г.

Федорина Татьяна Александровна



*Полное наименование:* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Сокращенное наименование:* ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

<http://www.samsmu.ru/>

(846) 332-16-34