

«УТВЕРЖДАЮ»

Вр.и.о. директора ФГБУН
Института физиологии
им. И. П. Павлова РАН
Академик РАН, д.б.н. Л.П. Филаретова



«28» сентября 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
о научно-практической ценности диссертационной работы
Зуева Василия Александровича
«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 темы исследования

Наблюдаемое в последнее десятилетие неуклонное увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира приводит к увеличению частоты возникновения нейродегенеративных заболеваний, наиболее распространенными из которых являются болезни Альцгеймера и Паркинсона. Одной из проблем молекулярной геронтологии и гериатрии является сложность диагностики данных нейродегенеративных заболеваний на ранних стадиях, что затрудняет своевременное фармакологическое вмешательство. Большинство современных препаратов, применяемых для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона, неэффективны на поздних стадиях заболевания. Поэтому актуальной задачей молекулярной геронтологии является разработка новых методов диагностики нейродегенеративных заболеваний, которые позволят выявить патологию на ранней стадии и применить соответствующее лечение, повысив, таким образом, качество жизни пациента.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

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

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе Зуева Василия Александровича впервые проведено комплексное сравнительное исследование экспрессии молекул-маркеров болезней Альцгеймера (A β 42, τ -протеин), Паркинсона (α -синуклеин) и естественного старения (p16, p21 и протеинкиназа C) в структурах ЦНС (гиппокамп, черная субстанция) и в периферических тканях (фибробласты кожи, буккальный эпителий).

Впервые продемонстрировано, что при естественном старении и развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона как в ЦНС, так и в периферических тканях возрастает экспрессия маркеров апоптоза и клеточного старения p16 и p53.

Кроме того, автором впервые было показано, что экспрессия протеинкиназы C в гиппокампе и буккальном эпителии снижается у людей пожилого и старческого возраста.

Автором впервые продемонстрировано наличие экспрессии A β 42, α -синуклеина и τ -протеина в буккальном эпителии пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера и Паркинсона. При этом показано, что в фибробластах кожи пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера и Паркинсона, наблюдается экспрессия A β 42 и α -синуклеина, но не τ -протеина.

Проведенный комплекс исследований позволил автору сделать вывод о целесообразности применения тех или иных маркеров и периферических тканей для предиктивной диагностики риска развития болезней Альцгеймера и Паркинсона.

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

Изучение экспрессии молекулярных маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона было проведено на постмортальном материале гиппокампа, черной субстанции, а также на клетках буккального эпителия и фибробластах кожи человека. Применение ряда современных методов молекулярной и клеточной биологии позволило автору получить новые достоверные результаты.

Для достижения поставленной цели и решения задач В.А. Зуев использовал иммуноцитохимический, иммуногистохимический и иммунофлуоресцентный методы с последующей морфометрической оценкой данных. Эти современные методы широко используются отечественными и зарубежными исследователями. Для оценки результатов иммуноцитохимического и иммуногистохимического окрашивания автором было использовано программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». Автор оценивал параметр площади экспрессии, анализируя 5 полей зрения при увеличении 200.

По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе 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.

Недостатки и спорные положения в работе

Диссертационная работа Василия Александровича Зуева написана доступным литературным языком, легко и с интересом читается. Информация, содержащаяся в работе, изложена логично и последовательно, что делает ее восприятие более легким. Текст проиллюстрирован большим количеством репрезентативных, грамотно оформленных диаграмм, 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. 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 В.А. Зуева получены достоверные данные об экспрессии маркеров нейродегенеративных заболеваний в структурах ЦНС и периферических тканях организма. Маркеры, продемонстрировавшие наибольшую информативность, могут быть рекомендованы для использования в предиктивной диагностике болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Заключение

Диссертация Василия Александровича Зуева «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – 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 – выявление возможного способа предиктивной диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона на основе оценки экспрессии молекулярных маркеров в периферических тканях.

Работа вносит значимый вклад в развитие диагностики нейродегенеративных заболеваний и открывает новые перспективы для применения периферических тканей, а именно фибробластов кожи и

буккального эпителия, в качестве объекта для прижизненной диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона.

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), 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.

Отзыв утвержден на заседании лаборатории физиологии возбудимых мембран (протокол № 5 от «21» сентября 2020 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

Подпись
Дата

Борис Владимирович Крылов
28.09.2020

«28» сентября 2020 г.

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.

СОГЛАСИЕ

На предоставление отзыва ведущей организации по диссертации, защищаемой в диссертационном совете Д 521.103.01 при Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии" по защите кандидатских и докторских диссертаций. Адрес: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3. Специальность диссертационного совета 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Я, Крылов Борис Владимирович, согласен быть представителем ведущей организации по диссертации Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1949.
2. Гражданство-РФ.
3. Место работы - ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН
4. Адрес места работы, телефон, должность – 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6, заведующий лабораторией физиологии возбудимых мембран.
5. Ученая степень с указанием специальности – доктор биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.
6. Ученое звание с указанием специальности – профессор по специальности 03.03.01 - физиология.
7. Основные работы (7 работ за последние 5 лет):
 1. Penniyaynen 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. - Vol. 26, №3-4. - P.245-252. doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.06.003.
 2. Plakhova V. B., Penniyaynen V. A., Yachnev I. L., Rogachevskii I. V., Podzorova S. A., Krylov B. V. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2019. – Vol. 97, N 5. – P. 400-406. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0602.
 3. Penniyaynen V., Plakhova V., Rogachevskii I., Krylov B. Src kinase is involved in comenic acid-triggered signaling pathways in sensory neurons // *Activitas nervosa superior rediviva*. 2018.- V. 60., N 1.- P. 19-27.
 4. Penniyaynen V., Plakhova V., Rogachevskii I., Krylov B. Src kinase is involved in comenic acid-triggered signaling pathways in sensory neurons // *Activitas nervosa superior rediviva*. 2018.- V. 60., N 1.- P. 19-27.

СВЕДЕНИЯ

о представителе ведущей организации по диссертации Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия молекул – маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – 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. Plakhova V. B., Renniyaunen V. A., Yachnev I. L., Rogachevskii I. V., Rodzorgova S. A., Krylov B. V. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2019. – Vol. 97, N 5. – P. 400-406. DOI: 10.1139/cjpr-2018-0602.</p> <p>2. Renniyaunen V.A., Plakhova V.B., Rogachevskii I.V., Terekin S.G., Rodzorgova S.A., Krylov B.V. Molecular mechanisms and signaling by cAMP in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. // Pathophysiology. - 2019. - Vol. 26, №3-4. - P.245-252. doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.06.003.</p> <p>3. Renniyaunen V., Plakhova V.,</p>

						Nozdrachev A.D., Veselkina O.S., Podzorova S.A., Krylov B.V., Plakhova V.B. Molecular mechanism of modulation of postsynaptic membrane excitability by a tripeptide // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2016. T. 466. № 1. С. 77-80
--	--	--	--	--	--	---

Ученый секретарь Ученого Совета

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова»

« 11 » сентября 2020 г.



А.Е. Чуйкин