

ОТЗЫВ

официального оппонента

**о диссертационной работе 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 диссертации

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой гетерогенную группу хронических фатальных заболеваний нервной системы, которые характеризуются прогрессирующей гибелью нейронов мозга. Наиболее распространенными и тяжелыми НДЗ являются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Патогенез БА связан с поражением гиппокампа и других областей головного мозга, ответственных за формирование памяти. БП – хроническое прогрессирующее заболевание, ассоциированное с гибелью нейронов черной субстанции и приводящее к нарушению функции базальных ганглиев в условиях дофаминергического дефицита. К сожалению, современная геронтология не располагает эффективными средствами для лечения НДЗ. Большинство применяемых препаратов действуют симптоматически, не влияя на причину заболевания – гибель нейронов.

Основной причиной НДЗ является гибель нейронов под действием разнообразных патогенетических факторов, таких как накопление токсических белковых агрегатов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, внутриклеточный кальциевый дисбаланс и др. В настоящее время существует необходимость поиска новых, патогенетических подходов к лечению НДЗ с использованием новейших достижений молекулярной геронтологии. Большое значение в данной области имеет ранняя прижизненная диагностика НДЗ. Интерес для диагностики НДЗ представляет поиск специфических маркеров болезни в периферических тканях, однако пока ни одного подобного метода не

внедрено в клиническую практику, что указывает на актуальность и своевременность проведения исследования, выполненного В.А. Зуевым, для геронтологии и гериатрии.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В.А. Зуевым впервые проведено сравнительное изучение экспрессии ключевых сигнальных молекул – маркеров БА и БП (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа С, р16, р53, α-синуклеин) в гиппокампе и черной субстанции головного мозга и периферических тканях (буккальный эпителий, фибробласты кожи). Впервые установлено, что экспрессия апоптоза (р16, р53), повышается при старении и развитии БА и БП в головном мозге и периферических тканях. Соискателем 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 τ-протеина, пептида Аβ42 и α-синуклеина – основных молекулярных маркеров НДЗ. В фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста зарегистрирована только экспрессия пептида Аβ42 и α-синуклеина, тогда как синтез τ-протеина не выявлен. В.А. Зуевым впервые было проведено сравнение информативности экспрессии молекул – маркеров БА и БП в периферических тканях – буккальном эпителии и фибробластах кожи.

Практическая значимость диссертационного исследования

Полученные результаты позволили В.А. Зуеву обосновать возможность прижизненной диагностики и оценки эффективности терапии БА и БП у лиц старших возрастных групп. Выявленная в ходе исследований экспрессия ключевых молекул – маркеров БА (пептид Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа-С), БП (α-синуклеин) и старения (р16, р53) в периферических тканях может служить высокоинформативным неинвазивным и простым в исполнении методом диагностики и оценки эффективности лечения БА, БП и ускоренного

старения организма.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Диссертационное исследование В.А. Зуева является логически спланированным, завершенным научным исследованием, направленным на решение крупной научной проблемы – обоснованию у лиц старших возрастных групп возможности ранней прижизненной диагностики нейродегенеративных заболеваний путем исследования экспрессии сигнальных молекул в периферических тканях.

Для достижения поставленной цели соискатель использовал метод клеточных культур, иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое исследование, конфокальную микроскопию, морфометрию, компьютерный анализ микроскопических изображений, статистическую обработку данных.

Общая оценка структуры и содержания работы

Следует отметить достаточную апробацию результатов исследования В.А. Зуева в научных изданиях и его активное участие в отечественных и международных научных конференциях.

Диссертационная работа В.А. Зуева состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 265 страницах и иллюстрирован 118 рисунками, содержит 3 таблицы. Список литературы содержит 331 источник, из них на русском языке – 32, на английском – 299.

Тщательный анализ такого широкого списка публикаций позволил автору глубоко ориентироваться в проблеме. Особое внимание автор уделил описанию молекулярно-клеточных механизмов и ими обусловленных подходов к диагностике и фармакотерапии болезней Альцгеймера и Паркинсона.

В главе, посвященной результатам исследования, последовательно представлены итоги оценки экспрессии специфических сигнальных молекул (пептида Аβ42, τ-протеина, протеинкиназы С, белков р53, р16, α-синуклеина) в гиппокампе, в буккальном эпителии, в фибробластах кожи лиц пожилого и старческого возраста «в норме» и при болезни Альцгеймера, а также в черной субстанции головного мозга, в буккальном эпителии и в фибробластах кожи при болезни Паркинсона.

Соответствующие главы с используемыми ссылками логично резюмируют изложение собственных результатов. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, имеет достаточное количество информативных микрофотографий прекрасного качества и таблиц.

В заключении автором анализируются результаты работы с позиции оценки наиболее информативных сигнальных молекул, вовлеченных в патогенез болезней Альцгеймера и Паркинсона, и поиска периферических тканей, которые могли бы использоваться для диагностических тестов данных заболеваний у лиц старших возрастных групп.

По материалам диссертации опубликованы 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. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, а выводы соответствуют поставленным автором задачам.

Использование результатов диссертационной работы в научной работе и учебном процессе

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

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.

Заведующий кафедрой патологической анатомии,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
главный патологоанатом Министерства обороны РФ,
доктор медицинских наук
(14.00.33 – общественное здоровье и здравоохранение,
14.00.15 – патологическая анатомия),
профессор (14.03.02 – патологическая анатомия)

Чирский В.С.

« 30 » октября 2020 г.

ПОДЛИННОСТЬ
ПОДПИСИ ЗАВЕРЯЮ



Чирский Вадим Семёнович
v-chirsky@mail.ru
+7(911)929-75-80

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/>

СОГЛАСИЕ

На оппонирование 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, Чирский Вадим Семенович, согласен быть официальным оппонентом по диссертации Зуева Василия Александровича на тему: «Экспрессия сигнальных 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: 1966;
2. Гражданство – РФ;
3. Место работы – ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой, Центральная патологоанатомическая лаборатория (Министерства обороны РФ), начальник лаборатории;
4. Ученая степень с указанием специальности – доктор медицинских наук по специальностям: 14.00.33 – общественное здоровье и здравоохранение, 14.00.15 – патологическая анатомия;
5. Ученое звание с указанием специальности – профессор по кафедре патологической анатомии (14.03.02 – патологическая анатомия)
6. Основные работы (5 работ за последние 5 лет):
 1. Ништ А.Ю., Фомин Н.Ф., Чирский В.С. Соединение нервов по типу "конец-в-бок": ожидание и действительность // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 1 (61). С. 203-208.
 2. Литвиненко И.В., Бисага Г.Н., Чирский В.С., Гимадутдинов Р.Ф., Дынин П.С., Голохвастов С.Ю., Лобзин В.Ю. Концентрический склероз бало (клинический случай) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 3. С. 97-102.
 3. Папаян Г.В., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Свистов Д.В., Петрищев Н.Н., Железняк И.С., Фокин В.А., Чирский В.С., Бушуров С.Е., Чирко И.Н. Стереотаксическая флуоресцентная биоспектроскопия в диагностике глиальных новообразований головного мозга // В сборнике: Актуальные проблемы лазерной медицины сборник научных трудов. под редакцией Н. Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016. С. 139-151.
 4. Халютин Д.А., Соловьёва Т.С., Рейнюк В.Л., Ховпачев А.А., Чирский В.С., Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н. Морфологическая оценка повреждений головного мозга при остром отравлении этанолом и их коррекции пептидными препаратами в эксперименте // Токсикологический вестник. 2016. № 3 (138). С. 15-21.
 5. Шевелев П.Ю., Свистов Д.В., Папаян Г.В., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Фокин В.А., Чирский В.С., Бушуров С.Е., Петрищев Н.Н., Чирко И.Н. Способ получения материала для диагностики глиальных новообразований головного мозга // Biomedical Photonics. 2015. Т. 4. № S1. С. 39.

д.м.н., проф.
02 сентября 2020 г.

Чирский Вадим Семенович



начальник отдела кадров
Военно-медицинской
академии
подполковник И/С
Д. Гусев

В диссертационный совет Д 521.103.01

при Автономной научной некоммерческой организации высшего образования «Научно-исследовательский центр Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» в аттестационное дело Зуева Василия Александровича, соискателя ученой степени доктора биологических наук (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

Фамилия, имя, отчество оппонента	Чирский Вадим Семенович
Ученая степень, ученое звание	Доктор медицинских наук, профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минздрава РФ
Занимаемая должность	Заведующий кафедрой патологической анатомии, начальник Центральной патологоанатомической лаборатории Министерства обороны РФ
Основные работы по теме оппонируемой диссертации	<ol style="list-style-type: none">1. Ништ А.Ю., Фомин Н.Ф., Чирский В.С. Соединение нервов по типу "конец-в-бок": ожидание и действительность // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. - № 1 (61). - С. 203-208.2. Литвиненко И.В., Бисага Г.Н., Чирский В.С., Гимадутдинов Р.Ф., Дынин П.С., Голохвастов С.Ю., Лобзин В.Ю. Концентрический склероз Бало (клинический случай) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2018. - Т. 10, № 3. - С. 97-102.3. Папаян Г.В., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Свистов Д.В., Петрищев Н.Н., Железняк И.С., Фокин В.А., Чирский В.С., Бушуров С.Е.,

	<p>Чирко И.Н. Стереотаксическая флуоресцентная биоспектроскопия в диагностике глиальных новообразований головного мозга // В сборнике: Актуальные проблемы лазерной медицины сборник научных трудов. под редакцией Н. Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016. - С. 139-151.</p> <p>4. Халютин Д.А., Соловьёва Т.С., Рейнюк В.Л., Ховпачев А.А., Чирский В.С., Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н. Морфологическая оценка повреждений головного мозга при остром отравлении этанолом и их коррекции пептидными препаратами в эксперименте // Токсикологический вестник. - 2016. - № 3 (138). - С. 15-21.</p> <p>5. Шевелев П.Ю., Свистов Д.В., Папаян Г.В., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Фокин В.А., Чирский В.С., Бушуров С.Е., Петрищев Н.Н., Чирко И.Н. Способ получения материала для диагностики глиальных новообразований головного мозга // Biomedical Photonics. - 2015. - Т. 4, № S1. - С. 39.</p>
--	--

Адрес организации по месту работы оппонента

Индекс	194044
Объект	ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минздрава РФ
Город	Санкт-Петербург
Улица	ул. Академика Лебедева
Дом	6
Телефон	+7 (812) 291-56-47
e-mail	vmeda-nio@mil.ru
Web-сайт	https://www.vmeda.org/

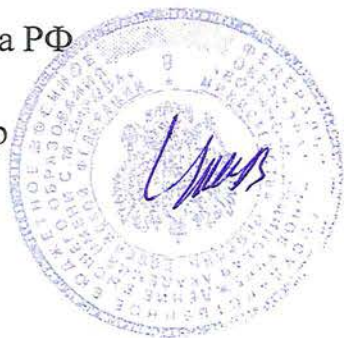
Организация по месту работы оппонента подтверждает, что соискатель не является сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минздрава РФ или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заведующий кафедрой
патологической анатомии,
начальник Центральной
патологоанатомической лаборатории
Министерства обороны РФ,
доктор медицинских наук, профессор


В.С. Чирский

Подпись доктора медицинских наук, профессора Чирского Вадима Семеновича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБВОУ ВО Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова Минздрава РФ
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор


В.Н. Цыган

08 сентября 2020 г.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**о диссертационной работе 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 диссертации

В настоящее время в условиях роста продолжительности жизни мирового населения наблюдается резкий рост частоты возникновения нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезней Альцгеймера и Паркинсона. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой деменции, поражающая, как правило, лица пожилого и старческого возраста. Болезнь Паркинсона – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, характерное для лиц старшей возрастной группы. В настоящее время диагностика болезней Альцгеймера и Паркинсона возможна только при наличии выраженных симптомов. Однако существующие методы лечения являются эффективными исключительно на ранних стадиях заболеваний, когда проявление симптомов является незначительным или вовсе отсутствует. Перспективным направлением геронтологии и молекулярной медицины является разработка методов предиктивной диагностики, в частности, применение периферических тканей человека для определения риска развития того или иного заболевания.

В связи с этим, целью диссертационной работы В.А. Зуева явилась верификация в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи людей разного возраста сигнальных молекул – маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона. В качестве маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона автором были выбраны белки клеточного

старения (p16, p53), протеинкиназа С, а также общепризнанные маркеры болезней Альцгеймера и Паркинсона Аβ42, τ-протеин, α-синуклеин. В задачи работы входило сравнительное изучение экспрессии вышеперечисленных маркеров в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста в норме, при болезни Альцгеймера и при болезни Паркинсона. На основании проведенных исследований автор планировал оценить возможность использования фибробластов кожи и буккального эпителия быть использованными для диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона и выяснить, какие сигнальные молекулы являются для этой цели наиболее информативными.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В.А. Зуевым впервые проведено сравнительное изучение экспрессии маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона (Аβ42, τ-протеин, протеинкиназа С, p16, p53, α-синуклеин) в гиппокампе и черной субстанции головного мозга и периферических тканях (буккальный эпителий, фибробласты кожи). Впервые установлено, что экспрессия маркеров клеточного старения p16 и p53 повышается при естественном старении и развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона в головном мозге и периферических тканях. Автором впервые продемонстрировано снижение экспрессии протеинкиназы С у людей пожилого и старческого возраста в гиппокампе и буккальном эпителии. В буккальном эпителии у пациентов старших возрастных групп с болезнями Альцгеймера и 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.

Полученные данные впервые позволили сравнить информативность экспрессии молекул – маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона – в

буккальном эпителии и фибробластах кожи. На основании полученных данных можно предложить новый неинвазивный метод ранней диагностики болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Практическая значимость диссертационного исследования

Благодаря результатам диссертационного исследования Зуева Василия Александровича появилась возможность разработки нового диагностического метода для предиктивной оценки риска развития болезней Альцгеймера и Паркинсона. Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия маркеров А β 42, τ -протеина, протеинкиназы С, р16, р53, α -синуклеина в буккальном эпителии и фибробластах кожи при старении отражает степень экспрессии данных маркеров в ЦНС и позволяет судить о возможности развития нейродегенеративного расстройства.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Диссертационное исследование В.А. Зуева является логически спланированным, завершенным научным исследованием, направленным на решение актуальной задачи современной молекулярной геронтологии – выявление молекулярных маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона в периферических тканях организма.

Для достижения поставленной цели соискатель использовал иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое исследование, конфокальную микроскопию, морфометрию, компьютерный анализ микроскопических изображений, а также статистическую обработку полученных данных. Используемые методы являются современными и позволяют получить статистически значимые результаты.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертационное исследование В.А. Зуева состоит из введения, обзора литературы, описания результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 265 страницах, иллюстрирован 118 рисунками. Список литературы содержит 331 источник, из них на русском языке – 32 на английском – 299. Тщательный анализ такого широкого списка публикаций позволил автору глубоко ориентироваться в проблеме, а соответствующие главы с используемыми ссылками на приведенные работы логично резюмируют изложение собственных результатов.

Текст диссертации написан лаконичным литературным языком, легко читается. Материал иллюстрирован микрофотографиями высоко качества и графиками, которые облегчают анализ описываемых результатов. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научному изданию.

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.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, а выводы соответствуют поставленным автором задачам.

Использование результатов диссертационной работы в научной работе и учебном процессе

Диссертационная работа В.А. Зуева является темой, выполняемой по основному плану научно-исследовательской работы АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Спорные и дискуссионные положения работы

Принципиальных замечаний и спорных положений в работы не имеется. В порядке обсуждения хотелось бы задать соискателю несколько вопросов:

1. Известны ли на данный момент еще какие-либо маркеры болезней Альцгеймера и Паркинсона, не используемые в данной работе?

2. Какие морфометрические параметры, помимо площади экспрессии, используются для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания?

Эти вопросы ни в коем случае не влияют на высокую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Зуева Василия Александровича «Экспрессия молекул-маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельно выполненным завершенным научным квалификационным исследованием.

В диссертации решена актуальная научно-практическая задача современной клеточной геронтологии – проведено сравнительное изучение экспрессии маркеров нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера и Паркинсона) в ЦНС и периферических тканях у людей пожилого и старческого 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), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Зуев Василий Александрович – несомненно заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Официальный оппонент –
заведующая кафедрой фармакологии,
организации и экономики фармации
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
доктор медицинских наук
по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия,
профессор по кафедре фармакологии, организации и экономики фармации
(14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология)

Виноградова Ирина Анатольевна

«26» октября 2020 г.

Подпись И.А. Виноградовой заверяю



Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет». Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Почтовый адрес: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. Телефон: 8(8142) 71-10-29 Веб сайт: www.petrso.ru. Электронный адрес: iri89569627@yandex.ru

СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

диссертационной работы, 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, Виноградова Ирина Анатольевна, согласна быть официальным оппонентом 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: 1963.
2. Гражданство: РФ.
3. Место работы: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».
4. Адрес места работы, телефон, должность: 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, +7(8142)71-10-29, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации.
5. Ученая степень с указанием специальности: доктор медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.
6. Ученое звание с указанием специальности: профессор по кафедре фармакологии, организации и экономики фармации (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология)
7. Основные работы (5 работ за последние 5 лет):
 1. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Антонова Е.П., Морозов А.В. Циркадные ритмы активности антиоксидантных ферментов у молодых и взрослых крыс в условиях световой депривации // Успехи геронтологии. 2018. Т. 31. № 2. С. 211-222.
 2. Хижкин Е.А., Узенбаева Л.Б., Илюха В.А., Сергина С.Н., Виноградова И.А., Морозов А.В., Печорина Э.Ф., Селезнева А.А. Возрастные изменения циркадианных ритмов физиологических систем крыс в условиях световой депривации. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием 2017. С. 1666-1668.
 3. Виноградова И.А., Горанский А.И. Перспективы внедрения миметиков мелатонинергической системы с целью профилактики возрастной патологии при десинхронозе. В сборнике: Актуальные вопросы разработки, изучения и обращения лекарственных средств. Сборник научных работ, посвященный 35-летию фармацевтического факультета ЯГМУ. 2017. С. 177-179.
 4. Луговая Е.А., Степанова Е.М., Варганова Д.В., Виноградова И.А., Смусенок И.В., Куликова А.К. Региональные особенности элементного статуса жителей молодого

возраста и старшей возрастной группы республики карелия. Вестник Кольского научного центра РАН. 2017. № 4. С. 81-86.

5. Виноградова И.А., Илюха В.А., Юнаш В.Д., Хижкин Е.А., Унжаков А.Р., Морозов А.В. Влияние функциональной активности эпифиза и геропротекторов на возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей скелетных мышц крыс. В сборнике: Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие IV международная научная конференция, посвящённая 100-летию ЮФУ. 2015. С. 205-213.

Доктор медицинских наук, профессор  Ирина Анатольевна Виноградова
(Подпись)

Подпись д.м.н., проф. И.А. Виноградовой заверяю

специалист по кадрам *Ирина СВ Намаева*

«11» сентября 2020 г.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте 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	Виноградова Ирина Анатольевна	1963 г., гражданка России	ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации	Доктор медицинских наук, 14.01.30 – геронтология и гериатрия	Профессор по кафедре фармакологии, организации и экономики фармации (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология)	<p>1. Хижкин Е.А., Илоха В.А., Виноградова И.А., Антонова Е.П., Морозов А.В. Циркадные ритмы активности антиоксидантных ферментов у молодых и взрослых крыс в условиях световой депривации // Успехи геронтологии. 2018. Т. 31. № 2. С. 211-222.</p> <p>2. Хижкин Е.А., Узенбаева Л.Б., Илоха В.А., Сергина С.Н., Виноградова И.А., Морозов А.В., Печорина Э.Ф., Селезнева А.А. Возрастные изменения циркадианных ритмов физиологических систем крыс в условиях световой депривации. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.</p>

						<p>П. Павлова с международным участием 2017. С. 1666-1668.</p> <p>3. Виноградова И.А., Горанский А.И. Перспективы внедрения миметиков мелатонинергической системы с целью профилактики возрастной патологии при десинхронозе. В сборнике: Актуальные вопросы разработки, изучения и обращения лекарственных средств. Сборник научных работ, посвященный 35-летию фармацевтического факультета ЯГМУ. 2017. С. 177-179.</p> <p>4. Луговая Е.А., Степанова Е.М., Варганова Д.В., Виноградова И.А., Смусенок И.В., Куликова А.К. Региональные особенности элементного статуса жителей молодого возраста и старшей возрастной группы республики Карелия. Вестник Кольского научного центра РАН. 2017. № 4. С. 81-86.</p> <p>5. Виноградова И.А., Илюха В.А., Юнаш В.Д., Хижкин Е.А., Унжаков А.Р., Морозов А.В. Влияние функциональной активности эпифиза и герипротекторов на возрастные изменения физической работоспособности и некоторых</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>биохимических показателей скелетных мышц крыс. В сборнике: Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие IV международная научная конференция, посвящённая 100-летию ЮФУ. 2015. С. 205-213.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

Delevina
Л.А. Девятникова



«11» сентября 2020 г.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**о диссертационной работе 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 диссертации

Причины Болезней Альцгеймера и Паркинсона, несмотря на многолетние исследования, остаются не до конца изученными, а лечение является симптоматическим и направленным на замедление прогрессирования этих заболеваний. Кроме того, существующие препараты и немедикаментозные методы лечения являются эффективными лишь на начальных стадиях болезней Альцгеймера и Паркинсона. Но при этом известно, что диагностика этих нейродегенеративных расстройств возможна только на поздних стадиях, когда проявления заболевания значительно выражены и с трудом поддаются коррекции. Актуальной задачей молекулярной геронтологии является поиск методов диагностики, позволяющих на ранней стадии выявить наличие данных заболеваний у пациентов. Для этого используются периферические ткани организма: кровь, спинномозговая жидкость, фибробласты кожи, буккальный эпителий.

Целью диссертационного исследования Василия Александровича Зуева стала верификация в гиппокампе, черной субстанции, буккальном эпителии и фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста сигнальных молекул – маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона. В качестве маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона автором были выбраны пептид A β 42, τ -протеин, α -синуклеин, маркеры апоптоза p16, p53 и протеинкиназа C. В задачи исследования входило сравнительное изучение экспрессии указанных молекул в структурах ЦНС (гиппокамп, черная субстанция), и периферических тканях (буккальный эпителий и фибробласты кожи) людей пожилого и старческого возраста «в норме», при болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В работе В.А. Зуева впервые показано, что при старении и развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона в ЦНС и периферических тканях возрастает экспрессия маркеров апоптоза и клеточного старения p16 и p53. Впервые продемонстрировано, что экспрессия протеинкиназы C у людей

пожилого и старческого возраста в гиппокампе и буккальном эпителии снижается. В буккальном эпителии у пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера и Паркинсона, верифицирована экспрессия τ -протеина, пептида A β 42 и α -синуклеина – ключевых молекулярных маркеров этих нейродегенеративных заболеваний. В фибробластах кожи людей пожилого и старческого возраста верифицирована экспрессия пептида A β 42 и α -синуклеина, синтез τ -протеина не выявлен.

Таким образом, впервые проведено комплексное исследование ключевых маркеров нейродегенеративных расстройств в центральной нервной системе (ЦНС) и периферических тканях, что позволило сравнить информативность вышеперечисленных маркеров для предиктивной оценки риска развития болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Практическая значимость диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования Зуева Василия Александровича позволяют разработать алгоритм прижизненной диагностики и оценки эффективности терапии болезней Альцгеймера и Паркинсона у лиц старших возрастных групп. Выявленная в ходе исследований экспрессия ключевых молекул – маркеров болезни Альцгеймера (пептид A β 42, τ -протеин, протеинкиназа-C), болезни Паркинсона (α -синуклеин) и старения (p16, p53) может служить высокоинформативным неинвазивным и простым в исполнении методом диагностики и оценки эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний и темпа старения организма.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Диссертационное исследование В.А. Зуева является хорошо спланированным, завершенным научным исследованием, направленным на решение актуальной задачи современной молекулярной геронтологии – выявление молекулярных маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона в периферических тканях организма.

Для достижения поставленной цели автор использовал современные методы молекулярной биологии: иммуноцитохимическое и иммуноцитохимическое исследования, конфокальную микроскопию, морфометрию, компьютерный анализ микроскопических изображений, а также статистическую обработку полученных данных. Все используемые методы широко применяются во всем мире и позволяют получить достоверные, репрезентативные результаты.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертационное исследование В.А. Зуева состоит из введения, обзора литературы, описания результатов собственных исследований, выводов,

практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 265 страницах, иллюстрирован 118 рисунками. Список литературы содержит 331 источник, из них на русском языке – 32 на английском – 299. Глубокий анализ такого широкого списка русскоязычных и зарубежных публикаций позволил автору хорошо ориентироваться в проблеме и логично и обоснованно изложить собственные результаты исследования.

Текст диссертации написан лаконичным литературным языком, дополнен иллюстрациями (микрофотографиями и диаграммами), что облегчает анализ приведенных результатов. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научному изданию.

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, 3 главы в монографиях, 1 учебное пособие и 16 тезисов докладов.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, а выводы соответствуют поставленным автором задачам.

Использование результатов диссертационной работы в научной работе и учебном процессе

Диссертационная работа В.А. Зуева является темой, выполняемой по основному плану научно-исследовательской работы АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Спорные и дискуссионные положения работы

Принципиальных замечаний и спорных положений в работе не имеется. В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю несколько вопросов:

1. Применяется ли данный подход (выявление экспрессии маркеров в периферических тканях) для диагностики нейродегенеративных заболеваний, не рассмотренных в данной работе?

2. Почему в работе при исследовании периферических тканей использовали метод иммуноцитохимии, а не полимеразную цепную реакцию или вестерн-блот анализ?

Эти вопросы ни в коем случае не влияют на высокую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Зуева Василия Александровича «Экспрессия молекул-маркеров нейродегенеративных заболеваний в головном мозге и

периферических тканях у людей пожилого и старческого возраста», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельно выполненным завершенным научным квалификационным исследованием.

В диссертации решена актуальная научно-практическая задача современной молекулярной и клеточной геронтологии – проведено сравнительное изучение экспрессии маркеров болезней Альцгеймера и Паркинсона в структурах ЦНС и периферических тканях у людей старших возрастных групп.

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 – несомненно заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Официальный оппонент – заведующая кафедрой патологии
ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
доктор медицинских наук (специальность 14.03.02
– патологическая анатомия), профессор
(специальность 14.03.02 – патологическая анатомия)

Павлова Татьяна Васильевна

«21» октября 2020 г.

Подпись профессора Т.В. Павловой заверяю

*Ученый секретарь ученого совета
НИУ «БелГУ»*



И.М. Истомарев

Полное название организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Сокращенное название организации: НИУ «БелГУ». Почтовый адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, телефон +7(4722)-30-12-11, веб сайт: <https://www.bsu.edu.ru/bsu/>. Электронный адрес: pavlova@bsu.edu.ru.

СОГЛАСИЕ

На оппонирование 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, Павлова Татьяна Васильевна, согласна быть официальным оппонентом 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: 1957.
 2. Гражданство-РФ
 3. Место работы – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
 4. Адрес места работы, телефон, должность - 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, (4722) 30-12-11, заведующая кафедрой патологии.
 5. Ученая степень с указанием специальности – доктор медицинских наук, патологическая анатомия.
 6. Ученое звание с указанием специальности – профессор, патологическая анатомия.
 7. Основные работы (5 работ за последние 5 лет):
1. Башук В.В., Павлова Т.В., Марковская В.А., Нестеров А.В. Старение сосудов: клинико-морфологические параллели // Уральский медицинский журнал. 2019. №2 (170). С. 153-156.
 2. Павлова Т.В., Меркулова Е.Г. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний путем замедления процессов раннего сосудистого старения // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. №4 (19). С. 42-50.
 3. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Башук И.П., Пилькевич Н.Б., Солянова Н.А. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом // Трудный пациент. 2018. Т. 16. №5. С. 5-8.
 4. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Сатардинова Э.Е., Пилькевич Н.Б., Павлова Л.А. Оценка изменений мышечной силы у пациентов пожилого возраста с признаками преждевременного старения // Медицинский вестник Юга России. 2019. Т. 10. №1. С. 59-64.
 5. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Сатардинова Э.Е., Пилькевич Н.Б., Павлова Л.А. Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у мужчин // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. №4. С. 61-67.
 6. Чаплыгина М.А., Павлова Т.В., Прощаев К.И., Павлов И.А., Марковская В.А., Нестеров А.В. Рак почки в возрастном аспекте // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. №26(275). С. 29-35.

проф., д.м.н. Павлова Татьяна Васильевна

10 сентября 2020 г.

Личную подпись
удостоверяю
Документовед
управления
по развитию
персонала и
кадровой работе

Павлова Т.В.
Иван Захаров



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте 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	Павлова Татьяна Васильевна	1957 г., гражданка России	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заведующая кафедрой патологии	Доктор медицинских наук, 14.03.02 – патологическая анатомия	Профессор, 14.03.02 – патологическая анатомия	<p>1. Башук В.В., Павлова Т.В., Марковская В.А., Нестеров А.В. Старение сосудов: клинико-морфологические параллели // Уральский медицинский журнал. 2019. №2 (170). С. 153-156.</p> <p>2. Павлова Т.В., Меркулова Е.Г. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний путем замедления процессов раннего сосудистого старения // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. №4 (19). С. 42-50.</p> <p>3. Павлова Т.В., Прошаев К.И., Башук И.П., Пилькевич Н.Б., Солянова Н.А. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом // Трудный пациент. 2018. Т. 16. №5. С. 5-8.</p> <p>4. Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сатардинова</p>

						<p>Э.Е., Пилыкевич Н.Б., Павлова Л.А. Оценка изменений мышечной силы у пациентов пожилого возраста с признаками преждевременного старения // Медицинский вестник Юга России. 2019. Т. 10. №1. С. 59-64.</p> <p>5. Павлова Т.В., Процаев К.И., Сатардинова Э.Е., Пилыкевич Н.Б., Павлова Л.А. Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у мужчин // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. №4. С. 61-67.</p> <p>6. Чаплыгина М.А., Павлова Т.В., Процаев К.И., Павлов И.А., Марковская В.А., Нестеров А.В. Рак почки в возрастном аспекте // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. №26(2759). С.29-35.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Ученый секретарь Ученого Совета
 ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

10 сентября 2020 г.



(Handwritten signature)