

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Тарасовой Т.В. на тему «Роль альфа-синуклеина в формировании популяций дофаминергических нейронов ядер среднего мозга, дифференциально поражаемых при болезни Паркинсона» (экспериментальное исследование), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 06 октября 2016, № 6

о присуждении Тарасовой Татьяне Владимировне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль альфа-синуклеина в формировании популяций дофаминергических нейронов ядер среднего мозга, дифференциально поражаемых при болезни Паркинсона» (экспериментальное исследование) по специальностям 14.03.03 – «патологическая физиология» и 03.01.04 – «биохимия» принята к защите 14.04.2016, протокол № 3 диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009г; Приказ Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015).

Соискатель Тарасова Татьяна Владимировна 1989 года рождения, в 2012 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». С 2011 года работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологически активных веществ Российской академии наук. Диссертация выполнена в лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Федерального государственного бюджетного

учреждении науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук и в лаборатории патологии клеточной рецепции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии».

Научные руководители:

доктор медицинских наук Нинкина Наталья Николаевна, заведующая лабораторией генетического моделирования нейродегенеративных процессов ФГБНУ Института физиологически активных веществ Российской академии наук;

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН Скворцова Вероника Игоревна.

Официальные оппоненты:

Воронина Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Гайнетдинов Рауль Радикович

кандидат медицинских наук, директор Института трансляционной медицины Санкт-Петербургского государственного университета

Отзывы официальных оппонентов положительные. В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки, зав. лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» **Ворониной Татьяны Александровны** имеются следующие замечания:

1. В хороший обзор литературы, представленный в диссертации, было бы желательно включить больше работ отечественных авторов, которые успешно развивают это направление в России, и имеются интересные публикации по исследованию механизмов патогенеза болезни Паркинсона, особенно ранних ее стадий, моделированию которых и посвящено диссертационное исследование.

2. Автор употребляет название белка мультимерина-1. Правильное написание для названия гена *Mmtn1* – для мыши, а для человека *MMRN1*.

В отзыве кандидата медицинских наук, директора Института трансляционной медицины Санкт-Петербургского государственного университета **Гайнетдинова Рауля Радиковича** указаны следующие замечания:

- a) В Обзоре литературы не описана теория Браака, прямо относящаяся к тематике исследования.
- b) Не упоминаются основные современные принципы подхода к лечению болезни Паркинсона и их разработке.
- c) Не указано, какое количество животных было использовано для получения новой нокаутной линии мышей.

Сформулированные оппонентами критические замечания не снижают, по их заключению, общую высокую оценку работы, данную в указанных отзывах.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" в своем положительном заключении, подписанном: и.о. заведующего кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» д.м.н. М.Л. Благодоровым, профессором кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» д.м.н. О.А.Шевелёвым, заведующим кафедрой биохимии имени академика Берёзова Т.Т. медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» д.б.н. профессором Н.Н. Черновым, директором медицинского института ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов» д.м.н. В.Ю. Абрамовым указала, что данная диссертационная работа отвечает требованиям пункта 9 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тарасова Татьяна Владимировна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 -Патологическая физиологии, 03.01.04 – биохимия.

Соискатель имеет 11 печатных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Кроме того 5 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Тарасова Т. В.**, Устюгов А.А., Нинкина Н.Н., Скворцова В.И. Новая линия генетически модифицированных мышей с конститутивным нокаутом гена альфа-синуклеина для изучения патогенетических аспектов дифференциального поражения дофаминергических нейронов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – М., – 2016. – Т.60. – №3. С. 4-9.
2. **Тарасова Т. В.**, Лыткина О. А., Роман А. Ю., Бачурин С. О., Устюгов А. А.. Роль альфа-синуклеина в развитии дофаминергических нейронов чёрной субстанции и области ветральной покрышки среднего мозга // Доклады академии наук. – М., – 2016. – Т.466. – №5. С. 620-623.
3. Ninkina N., Connor-Robson N., Ustyugov A.A., **Tarasova T.V.**, Shelkovnikova T.A., Buchman V.L. A novel resource for studying function and dysfunction of alpha-synuclein: mouse lines for modulation of endogenous Snca gene expression // Scientific Reports. – 2015. – V. 5. – P. 16615.

На автореферат поступило 5 отзывов, без критических замечаний, все положительные.

Так, отзывы прислали:

1. **Долгих Владимир Терентьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. **Еникеев Дамир Ахметович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующий кафедрой патологической физиологии Государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

3. **Балякин Юрий Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии медико-биологического факультета Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. **Георгиев Павел Георгиевич**, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук;
5. **Грудень Марина Алексеевна**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной нейрохимии Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «НИИ нормальной физиологии имени П.К.Анохина».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной области экспериментальной медицины, что подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института http://www.niiopp.ru/netcat_files/diss/2016_Tarasova_off_info_Voronina.pdf
http://www.niiopp.ru/netcat_files/diss/2016_Tarasova_off_info_Gaynetdonov.pdf

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая стратегия исследования специфического поражения дофаминергических (ДА) нейронов при болезни Паркинсона (БП), основанная на выявлении факторов, регулирующих развитие и функционирование групп ДА нейронов, подвергающихся селективному нейродегенеративному процессу.

Создана новая линия мышей с генетическим нокаутом альфа-синуклеина, имеющая минимальные модификации в локусе этого гена, позволяющая изучать роль пресинаптического белка альфа-синуклеина в патологических процессах.

Экспериментально доказана роль альфа-синуклеина, как модулирующего фактора при формировании ДА нейронов черной субстанции (ЧС) у нокаутных мышей и показано, что нарушение функции альфа-синуклеина не влияет на процессы формирования ДА нейронов вентральной области покрышки (ВОП) - анатомической структуры среднего мозга.

Впервые проведен анализ уровня экспрессии гена мультимерина 1, регуляторные последовательности которого находятся в интронных областях гена альфа-синуклеина, в различных отделах головного мозга мышей трех альфа-синуклеин нокаутных линий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

полученные диссертантом оригинальные данные существенно расширяют современные представления о роли регуляторных факторов раннего развития ДА нейронов в патогенезе болезни Паркинсона. Впервые на модельных линиях генетически модифицированных мышей **изучена** роль альфа-синуклеина в формировании популяций ДА нейронов двух анатомических структур мозга, которые дифференциально поражаются у больных с БП - ЧС и ВОП, и **выявлен** модулирующий эффект альфа-синуклеина на развитие ДА нейронов ЧС. При изучении возможных механизмов регуляции формирования популяций ДА нейронов **показано**, что инактивация альфа-синуклеина не влияет на пролиферативную активность предшественников ДА нейронов в эмбриогенезе и теоретически предполагает направление дальнейших исследований роли альфа-синуклеина в процессах миграции формирующихся ДА нейронов и их онтогенетической селекции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

в рамках диссертационной работы **впервые показана** специфичность альфа-синуклеина для регуляции процессов формирования ДА нейронов именно ЧС, дегенерация которых является определяющим звеном патогенеза БП, что **позволяет наметить новую стратегию** изучения ранних факторов развития БП в практических биомедицинских исследованиях;

создана новая линия генетически модифицированных мышей с конститутивной инактивацией гена альфа-синуклеина (генетический нокаут), выполненная с минимальными на сегодняшний день модификациями генома, не затрагивающими регуляторные последовательности расположенного в непосредственной близости гена Мультимерина 1 и не изменяющими уровень его экспрессии. Линия **может быть использована** в исследованиях механизмов специфического нейродегенеративного процесса, вызванного нарушением функции альфа-синуклеина при БП и других альфа-синуклеинопатиях.

Полученные в работе данные могут быть **рекомендованы** для использования в исследовательской работе научных коллективов, занимающихся изучением патогенеза БП и разработкой методов ранней патогенетической терапии БП.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно;

воспроизводимость результатов обеспечена большим объемом экспериментального материала, введения необходимого количества адекватных контролей и подтверждения основных выявленных эффектов альфа-синуклеина на независимых модельных линиях нокаутных мышей; работа выполнена с применением адекватных и современных методик проведения исследований;

выводы работы обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и целям диссертационного исследования.

Личный вклад автора состоит в выработке научного плана исследований, выполнении экспериментальных работ, анализе и статистической обработке данных, подготовке и написании тезисов и научных статей по теме диссертации, оформлении манускрипта и автореферата диссертационной работы.

На заседании 6 октября 2016 года диссертационный совет принял решение:

- диссертация Тарасовой Т.В. соответствует пункту 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842), так как в ней содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития новых подходов в изучении

роли альфа-синуклеинов в нейродегенеративных заболеваниях, в частности болезни Паркинсона;

- в диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации;

- присудить Тарасовой Татьяне Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 17 докторов наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, из 27 человек, входящих в состав совета Д 001.003.01, и 3 докторов наук по специальности 03.01.04 – биохимия, введенных на разовую защиту, входящих в состав совета Д 208.072.14, проголосовали: «за» 21, «против» - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.003.01

д.м.н, профессор, академик РАН

Аслан Амирханович Кубатиев

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.003.01

кандидат медицинских наук

Лариса Николаевна Скуратовская

