

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 2 февраля 2023 г., № 2

О присуждении Белозор Ольге Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль астроглии в патогенезе спиноцеребеллярной атаксии первого типа» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, принята к защите 23 сентября 2022 года, протокол № 19, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Белозор Ольга Сергеевна, родилась 29.12.1992 г.

В 2014 году соискатель окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский Федеральный университет», по специальности «биохимия». В 2020 году окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению 30.06.01 «Фундаментальная медицина». В настоящее время работает научным сотрудником Научно-

исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа «Роль астроглии в патогенезе спиноцеребеллярной атаксии первого типа» выполнена в Научно-исследовательском институте молекулярной медицины и патобиохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Шуваев Антон Николаевич** – кандидат медицинских наук, PhD, руководитель Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Зайцев Алексей Васильевич** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук,

**Семьянов Алексей Васильевич** – доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе Государственного Научного Центра Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук,

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (Новосибирск), в своем положительном заключении, подписанном главным научным сотрудником, заведующей лабораторией экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов доктором биологических наук Тихоновой М.А., и главным научным сотрудником, заведующей лабораторией трансляционной биопсихиатрии, заместителем директора по научной работе, доктором биологических наук, доцентом Амстиславской Т.Г. указано, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии – определение роли активированной глии Бергмана в патогенетических механизмах спиноцеребеллярной атаксии первого типа. Диссертация соответствует пунктам 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Белозор Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Отзыв обсужден и утвержден на заседании Отдела клинической нейронауки и нейротехнологий, протокол № 1 от 9 декабря 2022 г.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ, общим объемом 74 страницы, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикации написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведённых исследований. В 2 статьях Белозор Ольга Сергеевна является первым автором. В остальных статьях авторский вклад Белозор Ольги Сергеевны, отражённый в соответствующих разделах статей, допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации.

Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Extracellular S100b Disrupts Bergman Glia Morphology and Synaptic Transmission in Cerebellar Purkinje Cells / **O.S. Belozor**, D.A. Yakovleva, I.V. Potapenko [et al.] // Brain Sciences. – 2019. – Vol.9, №4. – P.80-98. (Scopus)
2. Population genetics of spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions / Shuvaev A.N., **Belozor O.S.**, Smolnikova M.V. [et al.] // Вавиловский журнал генетики и селекции = Vavilov Journal of Genetics and Breeding = Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii. – 2019. – Vol.23, №4. – P.473-481. (Scopus)
3. Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина-1 / Шуваев А.Н., **Белозор О.С.**, Можей О.И.[идр.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии = Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2021. – Т.15, №1. – С.51-58. (БАК)
4. Chronic optogenetic stimulation of Bergmann glia leads to dysfunction of EAAT1 and Purkinje cell death, mimicking the events caused by expression of pathogenic ataxin-1 / Shuvaev A.N., **Belozor O.S.**, Mozhei O. [et al.] // Neurobiology of Disease. – 2021. – Vol.154, №105340. – P.1. (Scopus, WoS)
5. Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка / **Белозор О.С.**, Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии = Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2021. – Т.16, №2. (БАК)
6. Indirect Negative Effect of Mutant Ataxin 1 on Short- and Long-term Synaptic plasticity in Mouse knock-in Model of Spinocerebellar Ataxia type 1. Shuvaev

A.N., **Belozor O.S.**, Mozhei O. [et al.] // Cells. – 2022. – Т. 11, № 14. – С. 2247. (Scopus, WoS).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

**на диссертацию:** отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (Новосибирск). Отзыв положительный, содержит вопросы, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы;

**отзывы на автореферат прислали:**

1. **Гришин Сергей Николаевич**, доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
2. **Шамова Ольга Валерьевна**, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург); отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
3. **Белоусов Михаил Валерьевич**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтического анализа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск); отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

4. **Шолохов Леонид Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск); отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

Во всех отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Зайцев Алексей Васильевич – специалист в области патофизиологии и нейробиологии; научные интересы связаны с изучением механизмов нейронных взаимодействий, исследованиями функциональных изменений глутаматергической синаптической передачи в норме и патологии;

Семьянов Алексей Васильевич – специалист в области нейрофизиологии; научные интересы связаны с изучением механизмов синаптической пластичности, обучения и памяти, механизмов и физиологической значимости внесинаптической передачи и нейрон-глиального взаимодействия;

научная работа федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», связанная, в частности, с изучением молекулярно-генетических, нейрофизиологических и нейрохимических основ интегративных функций мозга в норме и при нейродегенеративных заболеваниях, соответствует профилю работы Белозор О.С.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**предложена** оригинальная научная гипотеза о том, что избыточная активация глии Бергмана является важным универсальным звеном патогенеза нейродегенеративных заболеваний мозжечка и, в частности, спиноцереbellарной атаксии первого типа (СЦА1);

**доказано** негативное влияние реактивной глии Бергмана на морфологию клеток Пуркинье в виде снижения количества клеток Пуркинье, и уменьшение толщины молекулярного слоя коры мозжечка;

**доказано** влияние реактивных астроцитов на транссинаптическую передачу импульсов при патологическом процессе в мозжечке, которое приводит к нарушению синаптической пластичности.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказана** роль активированной глии Бергмана в развитии нейродегенерации при СЦА1, что расширяет представления о механизмах развития нейродегенерации в клетках Пуркинье мозжечка;

**изучены** механизмы развития эксайтотоксичности, нарушений морфологии и функции клеток Пуркинье при СЦА1: выявлено нарушение обратного захвата нейромедиатора реактивной глией Бергмана из синаптической щели, что приводит к удлинению времени восстановления возбуждающих постсинаптических токов после активации параллельных волокон (ПВ ВПСТ) и нарушению кратковременной и долговременной синаптической пластичности (PPF, DSE и LTD).

**Применительно к проблематике диссертации** результативно использован широкий набор методов исследования: моделирование патологий (введение генетических конструкций и их селективная экспрессия); поведенческое тестирование (ротарод); биофизический (электрофизиология), иммуногистохимический анализ срезов мозга, генетический (генотипирование животных), статистический анализ полученных данных с использованием параметрических (тест Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ с последующим post hoc анализом по критерию Тьюки для множественных сравнений) и непараметрических (критерий Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ Краскелл-Уоллиса с последующим post hoc анализом по критерию Данна для множественных сравнений) методов.

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

**созданы** модели ранней стадии астроглиоза с использованием протокола оптогенетики – модель с хронической фотостимуляцией глии Бергмана, экспрессирующей ChR2, и модель с экспрессией мутантного атаксина 1 в астроцитах, которые позволяют изучать механизмы патологических процессов на начальных этапах нейродегенерации мозжечка до появления клинических признаков патологии.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты получены** в грамотно спланированном и выполненном лабораторном исследовании с одобрения Локального этического комитета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» на сертифицированном оборудовании с использованием современных научных методов, адекватным поставленным задачам; достоверность полученных результатов подкрепляется достаточным числом независимых экспериментов и использованием адекватных методов статистической обработки экспериментальных данных;

**теория** построена на известных, проверяемых данных, а также согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации или по смежным отраслям;

**идея** базируется на анализе передового отечественного и зарубежного опыта и на обобщении экспериментальных данных;

**использованы** современные методы сбора, анализа и статистической обработки данных, проведено сравнение авторских результатов и полученных ранее данных из доступных литературных источников, научные положения и выводы обоснованы.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, в статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных, в апробации

результатов исследования на международных и отечественных научных конференциях, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 02.02.2023 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи в области исследования роли реактивной глии Бергмана в патогенезе спиноцеребеллярной атаксии первого типа (СЦА1), присудить Белозор Ольге Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя  
диссертационного совета 24.1.180.01  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН



Шабалин Владимир Николаевич

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.180.01  
доктор биологических  
наук, доцент



Панкова Наталия Борисовна

02 февраля 2023 г.