

ПРОТОКОЛ № 62  
ЗАСЕДАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.232.12

При Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» по защите диссертации Родина Дмитрия Игоревича на тему **«Эффекты гиперэкспрессии гена белка предшественника амилоида в нервных клетках дрозофилы и поиск антиамилоидогенных соединений»** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика  
от 19 февраля 2015 года

ПРИСУТСТВОВАЛИ

1. Инге-Вечтомов Сергей Георгиевич	Д.б.н.	03.02.07
2. Мамон Людмила Андреевна	Д.б.н.	03.03.05
3. Баранов Владислав Сергеевич	Д.м.н.	03.02.07
4. Боголюбов Дмитрий Сергеевич	Д.б.н.	03.03.05
5. Гагинская Елена Романовна	Д.б.н.	03.03.05
6. Даев Евгений Владимирович	Д.б.н.	03.02.07
7. Десницкий Алексей Григорьевич	Д.б.н.	03.03.05
8. Дондуа Арчил Карпезович	Д.б.н.	03.03.05
9. Журавлева Галина Анатольевна	Д.б.н.	03.02.07
10. Краснощекова Елена Ивановна	Д.б.н.	03.03.04
11. Кудрявцев Борис Николаевич	Д.б.н.	03.03.04
12. Лутова Людмила Алексеевна	Д.б.н.	03.02.07
13. Миронова Людмила Николаевна	Д.б.н.	03.02.07
14. Падкина Марина Владимировна	Д.б.н.	03.03.04
15. Самбук Елена Викторовна	Д.б.н.	03.02.07
16. Смирнов Александр Федорович	Д.б.н.	03.02.07
17. Юдин Александр Львович	Д.б.н.	03.02.07

ПОВЕСТКА ДНЯ

1. Защита диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Родина Дмитрия Игоревича на тему «Эффекты гиперэкспрессии гена белка предшественника амилоида в нервных клетках

дрозофилы и поиск антиамилоидогенных соединений» по специальности 03.02.07 – генетика.

Слушали:

Доклад Родина Дмитрия Игоревича на тему «Эффекты гиперэкспрессии гена белка предшественника амилоида в нервных клетках дрозоды и поиск антиамилоидогенных соединений» (доклад соответствует автореферату) на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

По докладу вопросы задавали:

Д.б.н. Б.Н. Кудрявцев, д.б.н. С.Г. Инге-Вечтомов, д.б.н. Е.В. Самбук, д.м.н. В.С. Баранов, д.б.н. М.В. Падкина, д.б.н. Е.В. Даев, д.б.н. А.К. Дондуа, д.б.н. Е.И. Краснощекова, д.б.н. Л.А. Лутова, д.б.н. А.Л. Юдин.

Выступление научного руководителя – д.б.н. С.В. Саранцевой, ФГБУ «ПИАФ» НИЦ «Курчатовский институт» .

Оглашение заключения ведущей организации и отзывов на автореферат:

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук.

Отзывы на автореферат:

1. Отзыв главного научного сотрудника лаборатории нейроэндокринологии ФГБУН института физиологии им. И.П. Павлова РАН, доктора биологических наук Рыбниковой Елены Александровны. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Отзыв ведущего научного сотрудника группы молекулярных механизмов регуляции функций нейронов ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, доктора биологических наук Бажановой Елены Давыдовны. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
3. Отзыв заведующей отделением клинико-диагностических исследований психоневрологических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-

исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, кандидата биологических наук Щедриной Людмилы Викторовны. Отзыв положительный, содержит следующее замечание: «Приведенные диссертантом литературные данные показывают, что по всей видимости именно «красный» пигмент ответственен за падение уровня Aβ42 и нейродегенерации. В то же время неясно, каким образом красный пигмент проникает через гематоэнцефалический барьер, однако сделанное замечание не снижает ценность исследования.»

4. Отзыв заведующего отделением флебологии ООО «Линдигмед», кандидата медицинских наук Спиридонова Николая Андреевича. Отзыв положительный, содержит следующее замечание: «Результаты исследований Родина Д.И. содержат большое количество интересных данных. Во-первых, экспрессия *APP* человека в мухах приводит к серьезным анатомическим аномалиям. Причем речь идет о синтезе полноразмерного белка, а не Aβ. Являются ли аномалии результатом увеличения дозы гена или это результат синтеза именно этого ксенологического белка (ксенологичный PSEN1 не вызывает дефектов) остается пока без ответа».

Выступление официальных оппонентов:

- Никитиной Екатерины Александровны, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника, заместителя заведующего лабораторией нейрогенетики ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.
- Чухловина Алексея Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. лабораторией молекулярно-биологических исследований отделения клинической микробиологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский



университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В дискуссии приняли участие:

д.б.н. С.Г. Инге-Вечтомов и д.б.н. А.К. Дондуа.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение:

присудить Родину Дмитрию Игоревичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 03.02.07 – «генетика», участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 17, против присуждения учёной степени - нет, недействительных бюллетеней — нет.

Председатель

Диссертационного совета Д 212.232.12

Академик, доктор биологических наук

Инге-Вечтомов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 212.232.12

Доктор биологических наук



Мамон Людмила Андреевна

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.232.12  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение Диссертационного совета от 19 февраля 2015 протокол № 62

О присуждении РОДИНУ ДМИТРИЮ ИГОРЕВИЧУ (гражданство  
Российской Федерации) ученой степени кандидата биологических наук

Диссертация «Эффекты гиперэкспрессии гена белка предшественника амилоида в нервных клетках дрозофилы и поиск антиамилоидогенных соединений» по специальности 03.02.07 – "генетика" принята к защите 23.10.2014 г., протокол № 59 Диссертационным советом Д212.232.12, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», адрес: Университетская наб. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия, утвержден приказом о формировании совета № 105/нк от 11.04.2012 г. и приказом №293/нк от 29.05.2014 г. о частичном изменении состава совета.

Соискатель Родин Дмитрий Игоревич 1985 года рождения на момент защиты - младший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной и прикладной

генетики Отделения молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

В 2008 году соискатель окончил Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет) и с 01.10.2008 по 01.10.2011 проходил обучение в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с 2005 г.; с 2011 года по настоящее время – младший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной и прикладной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Диссертация выполнена в Лаборатории экспериментальной и прикладной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Научный руководитель – доктор биологических наук Саранцева Светлана Владимировна, зам. директора по научной работе, заведующая Лабораторией экспериментальной и прикладной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».



Официальные оппоненты:

- Чухловин Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. лабораторией молекулярно-биологических исследований отделения клинической микробиологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Никитина Екатерина Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заместитель заведующего лабораторией нейрогенетики ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук. Заключение составлено заведующей лабораторией геномной изменчивости, доктором биологических наук, профессором Пасюковой Еленой Генриховной и утверждено директором ФГБУ науки Институт молекулярной генетики РАН доктором химических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Костровым Сергеем Викторовичем.

Ведущая организация дала положительное заключение.

На автореферат поступило 4 отзыва:

- Отзыв главного научного сотрудника лаборатории нейроэндокринологии ФГБУН института физиологии им. И.П. Павлова РАН, доктора биологических наук Рыбниковой Елены Александровны. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- Отзыв ведущего научного сотрудника группы молекулярных механизмов регуляции функций нейронов ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, доктора биологических наук Бажановой Елены Давыдовны. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
- Отзыв заведующей отделением клинично-диагностических исследований психоневрологических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, кандидата биологических наук Щедриной Людмилы Викторовны. Отзыв положительный, содержит следующее замечание: «Приведенные диссертантом литературные данные показывают, что по всей видимости именно «красный» пигмент ответственен за падение уровня A $\beta$ 42 и нейродегенерации. В то же время неясно, каким образом красный пигмент проникает через гематоэнцефалический барьер, однако сделанное замечание не снижает ценность исследования.»
- Отзыв заведующего отделением флебологии ООО «Линдигмед», кандидата медицинских наук Спиридонова Николая Андреевича. Отзыв положительный, содержит следующее замечание: «Результаты исследований Родина Д.И. содержат большое количество интересных данных. Во-первых, экспрессия *APP* человека в мухах приводит к серьезным анатомическим аномалиям. Причем речь идет о синтезе полноразмерного белка, а не A $\beta$ . Являются ли аномалии результатом увеличения дозы гена или это результат синтеза именно этого ксенологичного белка (ксенологичный PSEN1 не вызывает дефектов) остается пока без ответа».

В отзывах на автореферат отмечается актуальность и значимость работы. Во всех отзывах присутствует заключение о том, что диссертант заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук.

Совместно с соавторами Саранцевой С.В., Большаковой О.И., Кислик Г.А., Шварцманом А.Л. и др. соискатель опубликовал 17 работ, в том числе по теме



диссертации 9 работ. Четыре статьи по теме диссертации опубликованы в научных журналах и изданиях, которые включены в «Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки РФ, из которых в двух соискатель является первым автором. Одна статья по теме диссертации опубликована в научном сборнике. Также опубликованы 3 работы в материалах международных конференций и одна – в материалах российской конференции.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Родин Д. И., Шварцман А.Л., Саранцева С. В. Современные подходы к терапии при болезни Альцгеймера: от амилоида к поиску новых мишеней // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2014. Т. XXI. №1. С. 14-16.
2. Саранцева С.В., Родин Д.И., Шварцман А.Л. Экспрессия гена APP человека в нервных клетках *Drosophila melanogaster* вызывает снижение уровня мРНК синаптоагмина // ДАН. 2012. Т. 442. № 2. С. 279–281.
3. Rodin D., Bolshakova O., Kislik G., Sarantseva S. Morphological abnormalities in *Drosophila* with overexpression of human APP gene // Open Journal of Animal Sciences. 2013. Т. 3, № 4B, С. 49-52.
4. Sarantseva S., Timoshenko S., Bolshakova O., Karaseva E., Rodin D., Schwarzman A.L., Vitek M.P. Apolipoprotein E-Mimetics Inhibit Neurodegeneration and Restore Cognitive Functions in a Transgenic *Drosophila* Model of Alzheimer's Disease // PLoS ONE. 2009. Т. 4. № 12. С. e8191.

В дискуссии приняли участие: д.б.н. С.Г. Инге-Вечтомов, и д.б.н. А.К. Дондуа.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высокой квалификацией выбранных специалистов в области молекулярной биологии и генетики заболеваний человека.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**предложена** новая гипотеза о вкладе полноразмерного белка предшественника амилоида (APP) как в развитие нейродегенерации при болезни Альцгеймера (БА), так и в процессы онтогенеза,

**доказано**, что изменение уровня экспрессии гена *APP* или мутации в этом гене приводят к падению уровня экспрессии генов пресинаптических белков, а также вызывают синаптическую патологию, наблюдаемую при БА,

**введена** новая научная идея о ранних патологических изменениях уровня мРНК генов синаптических белков при развитии БА, что интересно с точки зрения раннего диагностирования БА,

**разработана** методика оценки антиамилоидогенного и нейропротекторного эффекта красного пигмента дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на трансгенных особях *Drosophila*,

**показано** нейропротекторное и антиамилоидогенное действие красного пигмента дрожжей *S. cerevisiae*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

основываясь на данных, полученных на модельном организме *Drosophila melanogaster*, показано участие белка APP в процессах развития и морфогенеза;

доказано участие полноразмерного APP в развитии нейропатологии вне зависимости от образования амилоидного пептида-бета;

доказано избирательное влияние APP на уровень мРНК генов пресинаптических белков *syt1* и *n-syb*;

показано влияние уровня метилирования исследуемых генов на уровень мРНК генов пресинаптических белков *syt1* и *n-syb*, инициируемое нарушениями в экспрессии гена *APP* или мутациями в этом гене.

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

показанные антиамилоидогенные и нейропротекторные свойства красного пигмента дрожжей *S. cerevisiae* представляют интерес для разработки новых методов лекарственной терапии БА;

обнаруженные первичные изменения экспрессии пресинаптических генов могут быть использованы для создания новых методов раннего диагностирования заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- представленные в работе результаты экспериментов являются достоверными и воспроизводимыми;

- данные, полученные в исследовании, обработаны соответствующими статистическими методами;

- идеи, изложенные в диссертации, основаны на детальном анализе и обобщении представленных в отечественных и зарубежных источниках данных по теме исследования;

- теоретические обобщения результатов, полученных в работе, согласуются с результатами, представленными в литературе по теме исследования;

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов молекулярно-генетического анализа, включающий выделение ДНК и РНК, ПЦР, обратную транскрипцию, ПЦР в режиме реального времени, иммуноблоттинг, иммуноокрашивание тканей, а также адекватные методы статистики.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии в планировании и проведении экспериментов, получении, обработке, анализе и интерпретации экспериментальных результатов с использованием современных методов исследования.



Большая часть экспериментов выполнена автором самостоятельно: выведение необходимых трансгенных животных, оценка уровня экспрессии и статуса метилирования генов, кодирующих пресинаптические белки, определение уровня амилоидного пептида бета в эксперименте с дрожжами-продуцентами красного пигмента проведены автором лично.

Анализ поведения трансгенных особей *Drosophila* и изучение распределения морфологических аномалий проведены совместно с С.В. Саранцевой и О.И. Большаковой.

Описание собственных исследований, анализ и обсуждение результатов выполнены автором самостоятельно.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи (проблемы) и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается:

- наличием последовательного плана исследования;
- логичным и корректным использованием и цитированием сведений из литературы по теме исследования;
- соответствием использованных в работе методических подходов для решения задач, поставленных в ходе исследования;
- обоснованностью выводов.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация является оригинальным, законченным (в рамках поставленных задач) научно-квалификационным исследованием, полностью отвечающим требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.) и принял решение: присудить Родину Дмитрию Игоревичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 03.02.07 – «генетика»,

