

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.214.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ ИМ. Н.И. ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.12.2015 протокол № 11

О присуждении Некрасову Евгению Дмитриевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Моделирование болезни Гентингтона с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите «22» октября 2015 г., протокол № 9, диссертационным советом Д002.214.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН), Москва, 119991, ГСП-1, ул. Губкина, д. 3, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Некрасов Евгений Дмитриевич, 1988 года рождения, в 2011 году окончил Московский физико-технический институт (государственный университет) по специальности прикладные математика и физика.

В 2014 году Некрасов Е.Д. окончил аспирантуру Московского физико-технического института (государственного университета); работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории эпигенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории генетики развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор, Киселев Сергей Львович, заведующий лабораторией эпигенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

- Стрельников Владимир Викторович – доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика), доцент, заведующий лабораторией ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;
 - Дитятев Александр Эдуардович – кандидат биологических наук (специальность 03.00.13 – физиология человека и животных), профессор, руководитель отдела молекулярной нейропластичности Немецкого центра нейродегенеративных заболеваний (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen); член Международного Совета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН) в своем положительном заключении, подписанном Лактионовым Павлом Петровичем, кандидатом биологических наук, заведующим лабораторией молекулярной медицины и Рыковой Еленой Юрьевной, доктором биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной медицины, указали, что по своему содержанию, уровню выполнения научных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует заявленной специальности и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации. Работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 6; в тематических научных сборниках и в материалах всероссийских и международных конференций - 7; соискателем опубликована 1 глава монографии. Научные результаты, изложенные в диссертационной работе, получены соискателем лично, либо при его непосредственном участии. Наиболее значительные публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. **Некрасов Е.Д.**, Лагарькова М.А., Киселев С.Л. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки как модель для изучения болезней человека // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6. № 2. С. 32-37.
2. **Некрасов Е.Д.**, Лебедева О.С., Честков И.В., Сюсина М.А., Федотова Е.Ю., Лагарькова М.А., Киселев С.Л., Гривенников И.А., Иллариошкин С.Н. Получение и характеристика индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека из фибробластов кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6. № 4. С. 82-88.
3. **Некрасов Е.Д.**, Лебедева О.С., Васина Е.М., Богомазова А.Н., Честков И.В., Киселев С.Л., Лагарькова М.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Гривенников И.А. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. № 4. С. 30-35.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Лазарев Василий Николаевич, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией геномной инженерии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, г. Москва
2. Тимербаева Софья Леонидовна, д.м.н., заведующая V неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва
3. Александрова Мария Анатольевна, д.б.н., руководитель группы экспериментальной нейробиологии ФГБУН ИБР РАН, г. Москва
4. Томилин Алексей Николаевич, д.б.н., чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией молекулярной биологии стволовых клеток ФГБУН ИНЦ РАН, г. Санкт-Петербург

Все отзывы положительные, критические замечания отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов определяется их большим опытом работы в области геномных и молекулярно-генетических исследований, изучении наследственных заболеваний человека.

Выбор ведущей организации обосновывается высоким уровнем проводимых в ней исследований в области молекулярной биологии, геномики, системной биологии,

биоинформатики, молекулярной и общей генетики, механизмов реализации генетической информации и клеточной биологии.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований: создана единственная в РФ коллекция гетерозиготных линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека от пациентов с болезнью Гентингтона; разработан оригинальный протокол, который позволяет воспроизводимо и эффективно получать срединные шипиковые нейроны стриатума из плюрипотентных стволовых клеток человека. Впервые показано, что пациент-специфичные нейроны с мутацией в гене хантингтине демонстрируют повышенную частоту ядерных инвагинаций и повышенное содержание лизосом / аутофагосом. Впервые на нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека с мутантным аллелем гена хантингтина продемонстрирован повышенный депо-управляемый вход кальция. Впервые продемонстрирована нейродегенерация патологических пациент-специфичных нейронов в модели старения, вызванного снижением активности протеасомного аппарата деградации белков. Впервые продемонстрирована способность химического соединения EVP4593 предотвращать гибель нейронов в разработанной модели старения, а также нормализовать депо управляемый вход кальция и содержание лизосом / аутофагосом.

Теоретическая значимость исследования: с использованием модельной системы на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека было расширено понимание молекулярных механизмов классической формы болезни Гентингтона. Полученные результаты являются значимым аргументом в пользу теории об основополагающей роли ионов кальция в патогенезе болезни Гентингтона.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики: разработанная модельная система может быть использована для поиска новых лекарств от болезни Гентингтона. Результаты работы открывают

перспективу создания нового лекарственного средства на основе химического соединения EVP4593.

Оценка достоверности результатов исследования: результаты получены с использованием современных методов культивирования клеток человека, методов введения в клетки трансенов с использованием лентивирусных векторов последнего поколения, методов иммуноокрашивания и GTG-дифференциального окрашивания, метода ПЦР, методов анализа экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов и биоинформационных методов анализа данных, методов проточной цитометрии, морфометрии, просвечивающей электронной микроскопии, электрофизиологических методов и др. Автором показана воспроизводимость результатов в биологических повторностях, в экспериментах были использованы положительные и отрицательные контроли, ключевые результаты были продемонстрированы различными методами. Результаты диссертационной работы согласуются с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Личный вклад соискателя заключается в участии на всех этапах выполнения работы, а именно: в оптимизации протокола получения ИПСК, получении и характеристике ИПСК от пациентов с болезнью Гентингтона, разработке эффективного протокола дифференцировки ИПСК в срединные шипиковые нейроны стриатума, изучении нейронов методами иммуноцитохимии и ПЦР, исследовании нейронов методом электронной микроскопии, исследовании нейронов методом морфометрии клеточных ядер, исследовании нейронов методом проточной цитометрии, изучении электрофизиологических свойств нейронов, исследовании гибели нейронов в модели старения. Автор лично проводил обработку полученных результатов и оформлял результаты для представления в виде тезисов и докладов на научных конференциях, а также принимал участие в написании и опубликовании статей по результатам работы.

Диссертация соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842. На заседании 24 декабря 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Некрасову Е.Д. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета

Захаров-Гезехус Илья Артемьевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Синельщикова Татьяна Аркадьевна

28.12.2015 г.

