

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе

НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ

д. физ.-мат. н. В.В. Воронин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ) о диссертации Голомидова Ильи Михайловича «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*», представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Голомидова И. М. «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*» выполнена в лаборатории экспериментальной и прикладной генетики Отделения молекулярной и радиационной биофизики (ОМРБ) НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ.

Голомидов И. М. в 2015 году окончил Санкт-Петербургский государственный Технологический институт (Технический университет) (СПбГТИ(ТУ)) по специальности «Биотехнология» и в 2015 году поступил в аспирантуру Санкт-Петербургского государственного Технологического института. Диплом об окончании аспирантуры выдан 5 июля 2021 года Санкт-

Санкт-Петербургским государственным Технологическим институтом (СПбГТИ(ТУ)). Справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности 03.02.07 Генетика № 500/35.2/с/005 выдана 18 декабря 2020 года Федеральным государственным бюджетным учреждением «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». В период подготовки диссертации Голомидов Илья Михайлович работал в НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ в должности младшего научного сотрудника. В настоящее время Голомидов И.М. работает в НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ в должности младшего научного сотрудника.

Научный руководитель – заместитель директора по научной работе НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, заведующая лабораторией экспериментальной и прикладной генетики Отделения молекулярной и радиационной биофизики, доктор биологических наук, Саранцева Светлана Владимировна.

Тема кандидатской диссертации Голомидова И.М. «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*» утверждена на заседании Ученого совета Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ 23 декабря 2015 года (протокол №79 заседания Ученого совета ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ от 23 декабря 2015 г.).

По результатам рассмотрения Ученым советом ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ диссертации Голомидова И. М. «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*» принято следующее **заключение**:

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Голомидова И.М. посвящена изучению ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона (БП). БП характеризуется гибелью дофаминергических нейронов

(ДН) в черной субстанции, что приводит к развитию двигательных нарушений. При патологоанатомическом исследовании мозга людей с БП часто выявлялось наличие интранейрональных включений, получивших название телец Леви, состоящих преимущественно из белка α -синуклеина. Считается, что именно склонность α -синуклеина к формированию агрегатов различной структуры является ключевым патоморфологическим фактором БП. Однако до сих пор нет однозначного представления о том, какие процессы приводят к нарушению фолдинга белка и стабилизации его токсичных для клеток форм.

Сегодня изучению БП посвящены многочисленные исследования, направленные на определение точных причин и механизмов возникновения заболевания. Эти вопросы остаются до сих пор открытыми. Как и вопрос о токсичности α -синуклеина. По-прежнему остается неясным, какие именно формы α -синуклеина наиболее токсичны и провоцируют каскад нарушений, приводящих к дегенерации нейронов и развитию БП. Также стоит отметить, что α -синуклеин обладает большим спектром функциональных взаимодействий с различными элементами клеток, что делает его исключительно важным компонентом в регуляции многих процессов, участвующих не только в синаптической передаче, но и в регуляции экспрессии генов. Изучение патогенеза заболевания как на предсимптомной фазе, так и в фазе видимых двигательных нарушений имеет большое значение, поскольку понимание факторов, приводящих к нарушениям на той или иной стадии заболевания, может помочь с определением стратегии терапии БП, которая может принести максимальную эффективность.

Также необходимо отметить, что до сих пор, ни одно лекарственное средство не останавливает, а только лишь замедляет, прогрессию заболевания. На сегодняшний день основополагающим терапевтическим средством является леводопа (L-DOPA), которая почти всегда сочетается с карбидопой или бенсеразидом – ингибиторами декарбоксилазы ароматических кислот. Однако эффективность действия леводопы со временем снижается, что приводит к необходимости повышать дозировку препарата, а это в свою очередь, влечет за

собой увеличение рисков проявления побочных эффектов. Поэтому различными группами исследователей проводятся скрининги веществ, обладающих нейропротекторными свойствами.

По мере увеличения продолжительности жизни населения и отсутствия эффективной терапии, БП становится одной из главных медицинских и экономических проблем, с которыми сталкивается современное общество.

Научная новизна исследования

В работе впервые показано, что экспрессия гена α -синуклеина человека дикого типа и его форм с мутациями влияет на формирование синаптических контактов и распределение синаптических белков в синаптическом бутоне у *Drosophila melanogaster*. Также впервые продемонстрировано, что подавление экспрессии гена α -синуклеина человека дикого типа и его форм с мутациями замедляет развитие нейропатологии, а наличие растворимых форм α -синуклеина связано с прогрессированием нейродегенерации. В системе *in vivo* на модели БП на *Drosophila melanogaster* показана нейропротекторная активность «красного пигмента» дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и нейропротекторные свойства фуллеренолов $C_{60}(OH)_{30}$ и $C_{70}(OH)_{30}$. Показано, что применение фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы, относящихся к классу аллостерических активаторов, может влиять на скорость развития нейродегенерации на модели болезни Гоше на *Drosophila melanogaster*.

Личное участие автора в получении результатов

Автором был выполнен анализ литературы по теме исследования, проведено планирование и постановка экспериментов. Большинство результатов в ходе данной работы были получены лично автором. Морфологический анализ нервно-мышечных соединений личинки *Drosophila* проведен совместно с Рябовой Е.В. и Большаковой О.И. Анализ уровня активных форм кислорода проведен совместно с Комиссаровым А.Е. Определение количества дофаминергических нейронов при использовании «красного пигмента» дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и фуллеренолов $C_{60}(OH)_{30}$ и $C_{70}(OH)_{30}$ проведено совместно с Большаковой О.И. Подготовка

препаратов мозга дрозофилы для иммуногистохимических исследований при использовании шаперонов глюкоцереброзадазы проводилось совместно с Суриной Н. В. Описание совместных исследований, анализ и интерпретация результатов сделаны лично автором.

Достоверность и надежность результатов исследования и обоснованность обобщений и выводов, представленных в диссертации, обеспечивается квалифицированным использованием адекватных современных нейробиологических, гистологических, цитологических и молекулярных методов работы с *Drosophila melanogaster*; обсуждением основных положений работы на научных всероссийских и международных конференциях и их публикацией в рецензируемых журналах, содержащихся в перечне Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации.

Научная ценность и практическая значимость работы

Работа Голомидова И. М. является цельным научным исследованием. В работе показана роль α -синуклеина в формировании и поддержании синаптических контактов, а также его влияние на распределение других синаптических белков. Была установлена взаимосвязь между продолжительностью экспрессии гена α -синуклеина человека дикого типа и его форм с мутациями и развитием нейродегенеративных процессов. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют говорить о роли α -синуклеина в развитии ранней нейропатологии, а также влиянии экспрессии этого гена на уровни экспрессии других генов, участвующих в процессах синаптической передачи.

Практическая значимость работы обусловлена исследованием «красного пигмента» дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и фуллеренолов $C_{60}(OH)_{30}$ и $C_{70}(OH)_{30}$ в качестве соединений, обладающих возможным нейропротекторным эффектом. В работе показана эффективность данных веществ в отношении замедления развития нейродегенерации. Также исследован новый класс низкомолекулярных шаперонов глюкоцереброзадазы, направленных на терапию БГ, но опосредованно способных влиять на снижение риска развития БП. Была

продемонстрирована эффективность данного класса соединений в отношении развития нейродегенерации на модели БГ на *Drosophila melanogaster*. Как итог – некоторые из исследованных веществ в дальнейшем могут найти применение для терапии БП на разных этапах ее развития.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Статьи в журналах, соответствующих перечню ВАК

1. **Golomidov I. M.**, Latypova E. M., Ryabova E. V., Bolshakova O. I., Komissarov A. E., Sarantseva S. V. Reduction of the α -synuclein expression promotes slowing down early neuropathology development in the *Drosophila* model of Parkinson's disease // *J. Neurogenet.* 2022. № 36 (1). P. 1 – 10.
2. **Golomidov I.**, Bolshakova O., Komissarov A., Sharoyko V., Slepneva E., Slobodina A., Latypova E., Zherebyateva O., Tennikova T., Sarantseva S. The neuroprotective effect of fullereneols on a model of Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. № 523 (2). P. 446 – 451.
3. Bolshakova O., Borisenkova A., Suyasova M., Sedov V., Slobodina A., Timoshenko S., Varfolomeeva E., **Golomidov I.**, Lebedev V., Aksenov V., Sarantseva S. In vitro and in vivo study of the toxicity of fullereneols C60, C70 and C120O obtained by an original two step method // *Materials Science & Engineering C.* 2019. №. 104. P. 109945.
4. Nevzglyadova O.V., Mikhailova E.V., Artemov A.V., Ozerova Y.E., Ivanova P.A., **Golomidov I.M.**, Bolshakova O.I., Zenin V.V., Kostyleva E.I., Soidla T.R., Sarantseva S.V. Yeast red pigment modifies cloned human α -synuclein pathogenesis in Parkinson disease models in *Saccharomyces cerevisiae* and *Drosophila melanogaster* // *Neurochemistry international.* 2018. №. 120. P. 172 – 181.

Статьи и тезисы в других изданиях

1. Schuvalova P., Ryabova E., **Golomidov I.**, Bolschakova O., Sarantseva S. Overexpression of human SNCA gene in *Drosophila* motor neurons causes

morphological and functional abnormalities in larval neuromuscular junction // *Visnyk of Lviv Univ. Biology Series*. 2014. №. 66. P. 105-111.

2. **Голомидов И. М.**, Большакова О. И., Рябова Е. В., Саранцева С. В. Изучение эффектов гиперэкспрессии гена α -синуклеина человека на модели *Drosophila melanogaster* // Международная конференция «Дрозофила в генетике и медицине», Гатчина – 2020 – С. 13.

3. **Golomidov Ilya M.**, Bolshakova Olga I., Emelyanov Anton K., Sarantseva Svetlana V. Analysis of neuroprotective properties of pharmacological glucocerebrosidase chaperones on the *Drosophila melanogaster* model // XVI International Interdisciplinary Congress «Neuroscience for medicine and psychology» – 2020 – P. 151-152.

4. **Голомидов И.М.**, Латыпова Е.М., Большакова О.И., Тимошенко С.И., Саранцева С.В. Эффекты гиперэкспрессии гена альфа-синуклеина человека на модели *Drosophila melanogaster* // Международный конгресс «VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров» – 2019 – С. 738.

5. Bolshakova O.I., **Golomidov I.M.**, Timoshenko S.I., Sarantseva S.V. New data on the biological effects of fullerenols // XIV International interdisciplinary congress «Neuroscience for medicine and psychology» – 2018 – P. 116.

6. **Golomidov I.M.**, Bolshakova O.I., Timoshenko S.I., Sarantseva S.V. The influence of the red pigment from yeast on the levels of soluble and insoluble forms of alpha-synuclein and on the level of neurodegeneration in the cells of *drosophila melanogaster* brain // XIV International interdisciplinary congress «Neuroscience for medicine and psychology» – 2018 – P. 160.

7. **Голомидов И.М.**, Большакова О.И., Тимошенко С.И., Саранцева С.В. Влияние красного пигмента дрожжей на уровень отложений альфа-синуклеина и общий уровень нейродегенерации // Всероссийская конференция «Дрозофила в генетике и медицине», Гатчина – 2017 – С. 66.

8. Саранцева С.В., **Голомидов И.М.**, Большакова О.И., Тимошенко С.И. Подавление экспрессии гена альфа-синуклеина человека в мозге *Drosophila melanogaster* супрессирует развитие нейропатологии, характерной для болезни

Паркинсона // Всероссийская конференция «Дрозофила в генетике и медицине», Гатчина – 2017 – С. 40.

9. **Голомидов И.М.**, Еронько О.Н., Саранцева С.В. Влияние экспрессии гена альфа-синуклеина человека на развитие нейропатологии, характерной для болезни Паркинсона, на модели *Drosophila melanogaster* // VI научно-техническая конференция «Неделя науки – 2016» СПбГТИ(ТУ) – 2016 – С. 282.

10. **Голомидов И.М.**, Рябова Е.В., Шувалова П.К., Мелентьев П.А., Саранцева С.В. Влияние экспрессии гена альфа-синуклеина человека и его мутантных форм на число дофаминергических нейронов в клетках мозга *Drosophila melanogaster* // VI научно-техническая конференция «Неделя науки – 2016» СПбГТИ(ТУ) – 2016 – С. 160.

11. **Голомидов И.М.**, Мелентьев П.А., Саранцева С.В. Изучение функций гена альфа-синуклеина человека на модели *Drosophila melanogaster* // Научная конференция, посвященная 187-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного Технологического института, СПбГТИ(ТУ) – 2015 – С. 119.

12. Саранцева С.В., **Голомидов И.М.**, Слепнева Е.Э. Подавление экспрессии гена альфа-синуклеина человека в мозге *Drosophila melanogaster* супрессирует развитие нейропатологии, характерной для болезни Паркинсона // XI Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» – 2015 – С. 338-339.

13. **Голомидов И.М.**, Мелентьев П.А., Саранцева С.В. Изучение механизмов нейродегенеративных процессов при болезни Паркинсона на модели *Drosophila melanogaster* // XIII Курчатовская молодежная научная школа – 2015 – С. 56.

14. Мелентьев П.А., **Голомидов И.М.**, Саранцева С.В. Использование трансгенных *Drosophila melanogaster* для моделирования патологических изменений функционирования нейронов мозга, сопровождающих болезнь Паркинсона // 2 международный симпозиум, посвященный дню ДНК «Современные биотехнологии для науки и практики» – 2015 – С. 24-25.

15. Melentev P., Golomidov I., Sarantseva S. Suppression of *SNCA* expression in the brain arrested pathology progression in drosophila models of familial and sporadic PD // Neurodegenerative Diseases № 15 (1) – 2015 – P. 1409.

16. Голомидов И.М., Саранцева С.В. Анализ экспрессии пресинаптических генов в мозге *Drosophila melanogaster* с гиперэкспрессией гена *SNCA* человека // 18-ая Международная Пущинская школа-конференция «Биология - наука XXI века» – 2014 – С. 246.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены на следующих конференциях и конгрессах: Международная конференция «Дрозофила в генетике и медицине» (Гатчина, Россия, 2020 г.), XVI International Interdisciplinary Congress «Neuroscience for medicine and psychology» (Судак, Россия, 2020 г.), Международный конгресс «VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров» (Санкт-Петербург, Россия, 2019 г.), XIV International interdisciplinary congress «Neuroscience for medicine and psychology» (Судак, Россия, 2018 г.) и других.

Соответствие диссертации специальности

Содержание диссертационной работы Голомидова И. М. соответствует специальности 03.02.07 – «Генетика», как области науки, изучающей явления изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Заключение

Диссертация Голомидова И.М. «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*» является самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой. По объему полученных результатов и их значимости работа Голомидова И. М. полностью соответствует требованиям

пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в ред. от 11.09.2021 №1539, паспорту специальности 03.02.07 – «Генетика» и требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Голомидова Ильи Михайловича «Изучение ранних нейродегенеративных процессов при наследственной форме болезни Паркинсона и поиск потенциальных агентов для терапии заболевания на модели *Drosophila melanogaster*» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 — «Генетика».

Заключение принято на заседании Ученого совета Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ 7 июля 2021 года.

Присутствовало на заседании 24 чел.:

Результаты голосования: «ЗА» – 21, «ПРОТИВ» – 0, «ВОЗДЕРЖАЛСЯ» – 3, протокол № 124 от 7 июля 2021 года.

Председатель

Ученого совета ОМРБ

к.ф.-м.н.



А.Л. Конюева

Ученый секретарь ОМРБ

к.ф.-м.н.



К.А. Шабалин