

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.088.01  
(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 20.04.2023 г. протокол № 8

О присуждении Протасовой Марии Сергеевны, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий» по специальности 1.5.7. – генетика принята к защите «27» декабря 2022 г., протокол № 47, диссертационным советом 24.1.088.01 (Д 002.214.01) на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова российской академии наук (ИОГен РАН), 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3, приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Протасова Мария Сергеевна, 1987 года рождения, в 2009 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К. И. Скрябина, ветеринарно-биологический факультет, ей присуждена квалификация «биохимик».

Диссертационная работа Протасовой Марии Сергеевны выполнена в лаборатории эволюционной геномики федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН).

В период подготовки диссертации Протасова М.С. работала в должности научного сотрудника в ИОГен РАН.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 30 ноября 2020 года ИОГен РАН.

Научный руководитель – Рogaев Евгений Иванович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики Биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва.

#### **Официальные оппоненты:**

**Тарабыкин Виктор Степанович**, доктор биологических наук (степень доктора наук получена в Геттингенском Университете Георга Августа), специальность молекулярная биология и генетика, профессор, главный научный сотрудник, директор научно-исследовательского института нейронаук федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Санкт-Петербург

Официальные оппоненты дали положительные отзывы. Заданы вопросы, высказаны незначительные замечания и комментарии, в основном, носящие дискуссионный характер. Высказанные замечания не являются принципиальными и не снижают научной и практической значимости представленных в диссертации результатов.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), дала положительное заключение, подписанное Нижниковым Антоном Александровичем, доктором биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, профессором РАН, и. о. заведующего кафедрой генетики и биотехнологии СПбГУ и Голубковой Еленой Валерьевной кандидатом биологических наук по специальности 1.5.7. (03.00.15) – генетика (генетика), доцентом кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ. В заключении указано, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему и достоверности выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. Достоверность результатов не вызывает сомнений, выводы и заключения обоснованы. Диссертация не вызывает серьезных замечаний. Ответ на отзыв представлен в стенограмме заседания.

Выбор официальных оппонентов определялся их большим опытом в области генетики и молекулярной биологии, наличием публикаций в ведущих рецензируемых журналах. Выбор ведущей организации обусловлен ее фундаментальными и прикладными достижениями в сфере исследования соискателя, а также высоким профессиональным уровнем сотрудников.

#### **Публикации в научных журналах:**

Соискатель имеет 3 публикации в рецензируемых научных журналах, индексируются в международных базах Scopus и Web of science (квартиль Q1) и рекомендованных ВАК, а также 4 публикации тезисов докладов, представленных на международных и российских конференциях.

Публикации в рецензируемых научных журналах:

1. **Protasova M.S.**, Gusev F.E., Andreeva T.V., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Rogaev E.I. Novel genes bearing mutations in rare cases of early-onset ataxia with cerebellar hypoplasia. // Eur J Hum Genet. 2022. № 30. С. 703–711.
2. Grigorenko A.P., **Protasova M.S.**, Lisenkova A.A., Reshetov D.A., Andreeva T.V., Garcias G.L., Martino Roth M.D.G., Papassotiropoulos A., Rogaev E.I. Neurodevelopmental Syndrome with Intellectual Disability, Speech Impairment, and Quadrapedia Is Associated with Glutamate Receptor Delta 2 Gene Defect. // Cells. 2022. Т. 11. № 3. С. 400.
3. **Protasova M.**, Grigorenko A., Tyazhelova T., Andreeva T., Reshetov D., Gusev F., Laptenko A., Kuznetsova I., Goltsov A., Klyushnikov S., Illarioshkin S., Rogaev E. Whole Genome Sequencing Identifies a novel ABCB7 gene mutation for X linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry. // Eur J Hum Genet. 2016. Т. 4. С.550-555.

Публикации тезисов докладов, представленных на международных и российских конференциях:

1. Grigorenko A.P., **Protasova M.S.**, Andreeva T.V., Reshetov D.A., Lisenkova A.A., Manakhov A.D., Rogaev E.I. Identification of the genetic cause for quadrupedal locomotion in human subjects by high-throughput sequencing. // 2nd International scientific conference “Science of the Future”. 2016, С. 279-280, *Устный доклад*
2. **Protasova M.S.**, Grigorenko A.P., Tyazhelova T.V., Andreeva T.V., Reshetov D.A., Gusev F.E., Kuznetsova I.L., Goltsov A.Y., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Rogaev E.I. The identification of the genetic cause of the cerebellar disorder. // Frontiers in Biomedicine. 2015. №1. С.19. *Устный доклад*
3. **Протасова М.С.**, Григоренко А.П., Тяжелова Т.В., Гусев Ф.Е., Андреева Т.В., Решетов Д.А., Кузнецова И.Л., Ключников С.А., Иллариошкин

С.Н., Робаев Е.И. Идентификация генетической причины X-сцепленной не прогрессирующей наследственной мозжечковой атаксии с использованием полногеномного секвенирования. // VII съезд Российского общества медицинских генетиков. Журнал "Медицинская Генетика" 2015. №3. С. 84. *Стендовый доклад.*

4. **Protasova M.S.**, Grigorenko A.P., Tyajelova T.V., Gusev F.E., Andreeva T.V., Reshetov D.A., Kuznetsova I.L., Klyushnikov S.N., Illarioshkin S.N., Rogaev E.I. Complete Genome Re-Sequencing Identifies the Genetic Cause For X-linked Congenital Cerebral Ataxia. // Science of the Future, 2014. *Стендовый доклад*

**На автореферат диссертации отзывы прислали:**

1. Хидиятова Ирина Михайловна – доктор биологических наук по специальности 1.5.7. (03.00.15) – генетика (генетика), заведующий лабораторией молекулярной генетики человека Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Лушникова Анна Александровна доктор биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология, заведующий лабораторией онкогеномики НИИ канцерогенеза ФБГУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Отзыв положительный, без замечаний.
3. Корженевская Марина Анатольевна – кандидат биологических наук (от 26.09.1987 г., БЛ №018956), доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, без замечаний.

4. Новосадова Екатерина Вячеславовна – кандидат биологических наук по специальности 03.00.25 - «гистология, цитология, клеточная биология» 03.00.26 – «молекулярная генетика», заведующий лабораторией клеточной дифференцировки НИЦ «Курчатовский институт». Отзыв положительный, без замечаний.
5. Доценко Анна Сергеевна – кандидат химических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология, научный сотрудник лаборатории биотехнологии ферментов Института биохимии им. А. Н. Баха федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук. Отзыв положительный, без замечаний.

**Диссертационный совет отмечает,** что соискателем проведено масштабное генетическое исследование редких форм врождённых мозжечковых атаксий и получены важные результаты, имеющие как научно-фундаментальную, так и практическую значимость.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в расширении фундаментальных знаний, лежащих в основе развития мозжечка, моторных и когнитивных функций, играющих важную роль для дальнейшей разработки лечения и профилактики заболеваний. В работе были идентифицированы новые генетические дефекты, лежащие в основе патогенеза форм врождённых мозжечковых атаксий без клинически значимых когнитивных нарушений и синдрома мозжечковой атаксии, умственной отсталости и квадрупедии. Для редкой формы мозжечковой атаксии с ранним началом без когнитивных нарушений была определена гетерогенность фенотипически близких синдромов. В результате исследования редких форм мозжечковой атаксии были выявлены новые генетические варианты в генах *ABCB7* и *GRM1*, ответственных за развитие мозжечка. Более того, впервые были выявлены генетические дефекты в высоко консервативных генах *LRCH2* и *CSMD1*, экспрессирующихся в мозжечке. Было впервые показано, что мутации в этих

генах могут приводить к мозжечковой атаксии без клинически значимых когнитивных нарушений с X-сцепленным и аутосомно-рецессивным типом наследования. Был определен генетический дефект, делеция в гене *GRID2*, приведший к крайне редкому синдрому мозжечковой атаксии, умственной отсталости и квадропедии. Также были изучены эволюционные тенденции гена *GRID2*, вовлечённого в развитие мозжечка и отвечающего за формирование бипедальной локомоции, когнитивных функций и речи.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики.** Полученные соискателем результаты расширяют список кандидатных генов, связанных с аутосомно- и X-сцепленными рецессивными врождёнными мозжечковыми атаксиям и представляют важное прикладное значение для молекулярно-диагностических исследований нарушений развития мозжечка, планирования семьи и пренатальной диагностики. Идентификация дефектных генов при врождённых мозжечковых атаксиях также полезна для коррекции лечения и повышения его эффективности. А также в связи с тенденциями повышения генетического груза в мировой популяции играет важную роль при планировании семьи и в пренатальной диагностике. Более того в представленной работе был разработан подход биоинформатического поиска кандидатных генов генетических заболеваний на основе интеграции данных геномного секвенирования и “пространственно-временной” экспрессии паралогичных генов. Данный подход может быть применён для идентификации генетических факторов других наследственных заболеваний, связанных с патологией головного мозга.

**Оценка достоверности результатов исследования:** достоверность результатов обеспечена использованием современных молекулярно-генетических, биоинформатических и математико-статистических методов при выполнении исследования. Все методы, использованные в работе, подробно описаны в тексте диссертации. Основные результаты представлены в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях.



**Личный вклад соискателя** составляет бóльшую часть выполненного исследования. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах работы. Материалы для исследования, в частности, образцы биологического материала, получены автором из коллекции академика РАН, д.м.н., проф. Иллариошкина С.Н. в рамках совместного научного проекта с Центром Неврологии, а также получены в рамках экспедиции в регион Бразилии, осуществлённой Григоренко А. П. Разработка биоинформатической онлайн-программы “пространственно-временной” экспрессии паралогичных генов проводилась совместно с биоинформатиком Гусевым Ф. Е.

Диссертация Протасовой Марии Сергеевны «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий» полностью соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года.

На заседании 20 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Протасовой Марии Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук по специальности 1.5.7. - генетика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14 человек, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.


Председатель  
диссертационного совета  
Ученый секретарь  
диссертационного совета

  
Захаров-Гезехус И.А.  
  
Горячева И.И.

«20» апреля 2023 года

Подписи Захарова-Гезехуса И.А. и Горячевой И.И. удостоверяю  
Директор ИОГен РАН



  
Кудрявцев А.М.