

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.020.01 НА  
БАЗЕ ИНСТИТУТА ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П.ПАВЛОВА РАН  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25 мая 2015 г. № 6

О присуждении НИКИТИНОЙ ЕКАТЕРИНЕ АЛЕКСАНДРОВНЕ, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Физиолого-генетический анализ механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний с привлечением моделей на дрозофиле» по специальности 03.03.01 – физиология и 03.02.07 – генетика принята к защите 16 февраля 2015 года, протокол № 2 диссертационным советом по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.020.01 на базе Институт физиологии им. И.П.Павлова Российской академии наук, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6, утвержден приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки № 937-610 от 16.05.2008 г.

Соискатель Никитина Екатерина Александровна, 1974 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Плейотропный эффект мутации *l(1)ts403* с нарушенным ответом на тепловой шок у *Drosophila melanogaster*» защитила в 1999 году в диссертационном совете Д.063.57.21 по специальности 03.00.15- генетика в Санкт-Петербургском государственном университете. Работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории нейрогенетики ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории нейрогенетики ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова Российской академии наук.

Научный консультант – доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрогенетики ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова Российской академии наук Савватеева-Попова Елена Владимировна.

### Официальные оппоненты:

Балабан Павел Милославович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточной нейробиологии обучения, директор ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

Клименко Виктор Матвеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова, заведующий лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Саранцева Светлана Владимировна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной и прикладной генетики, заместитель директора по научной работе ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ Курчатовский институт дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБУН Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск) в своем положительном заключении, подписанном заведующим лабораторией генетики стресса д.б.н. Грунтенко Наталией Евгеньевной, указала, что работа, представленная к защите, является собой завершенное, систематическое и важное научное исследование, которое содержит комплексный анализ основных признаков нейродегенеративных заболеваний на модели *Drosophila melanogaster*.

Соискатель имеет 165 печатных научных работ, в том числе по теме диссертации – 115 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 16. В опубликованных работах общим объемом 20 печатных листов представлены результаты исследований, посвященных раскрытию механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, изучению взаимодействия между различными генными сетями, участвующими в регуляции функциональных процессов мозга в норме и при патологии.

### Наиболее значимые работы:

1. Никитина Е.А., Каминская А.Н., Молотков Д.А., Попов А.В., Савватеева-Попова Е.В. Влияние теплового шока на обучение, формирование памяти и содержание LIMK1 в мозге самцов *Drosophila melanogaster* с измененной структурой гена *limk1* // Журн. эвол. биохимии и физиологии. - 2014. - Т. 50. №2. - С. 137–147.
2. Никитина Е.А., Медведева А.В., Долгая Ю.Ф., Корочкин Л.И., Павлова Г.В., Савватеева-Попова Е.В. Участие GDNF, LIMK1 и белков теплового шока в формировании процессов обучения и памяти у дрозофилы // Журн. эвол. биохимии и физиологии. - 2012. - Т. 48. №6. - С. 588–596.
3. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захаров Г.А., Савватеева-Попова Е.В. Синдром Уильямса как модель изучения пути гены – мозг – когнитивные функции: генетика и эпигенетика // Acta Naturae. - 2014. - Т. 6. №1 (20). С. 9–23.

На автореферат поступили отзывы от: доктора биологических наук, профессора Атаева Г. Л., заведующего кафедрой зоологии ФГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург; доктора биологических наук, профессора Мухиной И. В., заведующей кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Нижний Новгород; доктора биологических наук Барановой Т. И., доцента кафедры общей физиологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доктора биологических наук, профессора Цымбаленко Н. В., ведущего научного сотрудника отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; доктора биологических наук Журавина И. А., заведующего лабораторией сравнительной физиологии и патологии центральной нервной системы ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», Санкт-Петербург; доктора биологических наук Бокша И. С., главного научного сотрудника ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;

доктора медицинских наук Никитина В. П., главного научного сотрудника лаборатории функциональной нейрохимии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им.П.К. Анохина», Москва; доктора биологических наук Куликова А. В., заведующего сектором генетических коллекций нейропатологий ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; доктора биологических наук Падкиной М. В., профессора кафедры генетики и биотехнологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доктора биологических наук член-корреспондента РАН Дыгало Н. Н., заведующего лабораторией функциональной нейрогеномики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск.

Все отзывы положительные, в них отмечается актуальность темы диссертации, новизна полученных данных о ключевой роли сигнального каскада ремоделирования актина в развитии нейродегенеративных и геномных болезней, а также о роли микроРНК как одного из ведущих факторов эпигенетической регуляции данных заболеваний. В отзывах отмечается предпринятая автором разработка моделей для экспресс-оценки действия различных фармакологических агентов на когнитивные и моторные функции дрозофилы, что можно использовать для поиска лекарственных препаратов, корректирующих симптомы нейродегенеративных заболеваний.

Цымбаленко Н.В. считает, что было бы уместно более выпукло провести сравнение экспериментальных оригинальных данных и данных литературы, основанных на клинических исследованиях; а также делает замечание редакционного характера, что выводы сформулированы корректно и четко, хотя несколько тяжеловато, особенно вывод №1. Бокша И.С., Куликов А.В. и Падкина М.В. делают замечания редакционного характера, отмечая, что высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущего учреждения обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций по выполненным исследованиям, близким к проблеме диссертационного исследования соискателя, и, таким образом, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана и экспериментально подтверждена новая научная идея, согласно которой большинство нейродегенеративных заболеваний имеет одну и ту же общую точку пересечения - сигнальный каскад ремоделирования актина: рецепторы нейротрансмиттеров — малые ГТФазы Rho-семейства — LIM киназа 1 — кофилин — актин, что существенно расширяет современные теоретические представления о механизмах нейродегенерации. Предложена оригинальная научная гипотеза о том, что одним из ведущих факторов эпигенетической регуляции нейродегенеративных заболеваний является дисрегуляция определенных миРНК, способных специфически направлять процессы модификации ДНК и хроматина. Доказана перспективность и значимость использования новых идей об интеграции различных генных сетей, участвующих в регуляции функционирования мозга, для понимания механизмов нейропатологии, а также поиска лекарственных средств для лечения когнитивных расстройств.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана ключевая роль компонентов LIM-киназного каскада в развитии когнитивных и локомоторных нарушений у дрозофилы. Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплексный подход к изучению диагностических признаков нейродегенеративных заболеваний, сочетающий методы анализа формирования памяти, а также локомоторной активности (с использованием оригинальных установок), имmunогистохимический анализ распределения компонентов сигнальных каскадов в различных органах

дрозофилы (в том числе с использованием конфокальной микроскопии), молекулярно-генетические методы и биоинформационный анализ. Изложены аргументы в пользу вовлеченности глии в функционирование сигнального каскада ремоделирования актина. Раскрыты проблемы сложных взаимодействий между продуктами различных генных сетей для многофакторных болезней, требующих высокоточной эпигенетической регуляции. Изучены особенности формирования среднесрочной и долгосрочной памяти и двигательной активности при изменении компонентов генных сетей регуляции функциональных процессов мозга у мутантов дрозофилы; выявлены структуры мозга, обогащенные pCREB, участвующим в формировании долгосрочной памяти.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что результаты исследования используются в учебном процессе ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», ФГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ; в научно-исследовательской работе Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии, в ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Созданы новые модели нейродегенеративных заболеваний на дрозофоне, которые, с учетом их хорошей обоснованности и удобства, могут быть успешно использованы для экспресс-тестирования эффективности различных антинейродегенеративных препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теоретические положения диссертационного исследования основываются на известных достижениях фундаментальных и прикладных научных дисциплин. Разработанная научная идея базируется на обобщении передового научного опыта, опирается на внушительный объем отечественной и зарубежной литературы и собственных экспериментальных

данных. Использованы современные физиологические и молекулярно-генетические методы, подходы математической статистики и биоинформационного анализа, в связи с чем достоверность полученных данных, их актуальность и новизна не вызывают сомнений. Научные положения и выводы, содержащиеся в работе, соответствуют цели исследования и обоснованы экспериментальными фактами. Результаты исследований опубликованы в отечественной и зарубежной печати, апробированы на отечественных и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

Личный вклад соискателя состоит в том, что результаты, представленные на защиту, получены и обработаны автором лично, либо при его непосредственном участии. Автор выполнял постановку целей и задач исследований, разработку экспериментальных моделей, проведение экспериментов, обработку и интерпретацию результатов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, апробацию результатов работы.

На заседании 25 мая 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Никитиной Е.А. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 20 докторов по специальности 03.03.01 – физиология и 5 докторов наук по специальности 03.02.07 – генетика, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против - 1, недействительных - 1.

Председатель Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Дворецкий Д.П.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор биологических наук

25 мая 2015 года.



Ордян Н.Э.