

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 20 ноября 2018 г. протокол № 30

О присуждении **Тюменцеву Михаилу Алексеевичу**
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Анализ вклада дисфункции митохондрий в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 17.09.2018, протокол № 23, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Тюменцев Михаил Алексеевич 1990 года рождения, закончил в 2013г. Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет, лечебный факультет по специальности «лечебное дело» с квалификацией «врач».

С 01.09.2014 г. по 28.10.2018 г. Тюменцев М.А. обучался в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает в должности инженера в центре нейробиологии и нейрогенетики мозга

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель:

Колосова Наталия Гориславовна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, и.о.зав. лабораторией молекулярных механизмов развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Айдагулова Светлана Владимировна** – доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» г. Новосибирск.
2. **Сорокина Ирина Васильевна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований ФГБУН «Новосибирский институт органической химии» СО РАН г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» г. Москва. В своем положительном заключении, подписанном главным научным сотрудником службы проектного управления координационно-

аналитического отдела ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича д.х.н. Бодоевым Николаем Васильевичем и ведущим научным сотрудником, руководителем группы транскриптомного анализа отдела протеомных исследований и масс-спектрометрии ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича к.б.н. Радько Сергей Павловичем и утвержденном директором ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, академиком РАН, профессором, д.б.н. Лисицей А.В., ведущая организация указала, что «диссертационная работа М.А. Тюменцева «Анализ вклада дисфункции митохондрий в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является законченным и актуальным научным исследованием, существенно дополняющим фундаментальные знания о связи между патогенезом БА и нарушениями структуры и функций митохондрий нейронов.... Диссертационная работа М.А. Тюменцева соответствует критериям п. 9 "Положения о присуждении степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор М.А. Тюменцев, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и одобрен на заседании протеомного семинара Федерального государственного бюджетного научного учреждения ФГБНУ «Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ) (протокол № 17_18 от 11 октября 2018 г.)».

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации – общим объемом 49 страниц, в том числе 4 статьи, опубликованных в научных

рецензируемых изданиях и 5 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. **Tyumentsev M.A.**, Stefanova N.A., Muraleva N.A., Rumyantseva Y.V., Kiseleva E., Vavilin V.A., Kolosova N.G. Mitochondrial Dysfunction as a Predictor and Driver of Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018. Vol. 63. № 3. P. 1075-1088. (IF = 3.476), индексируется в базах данных Scopus, WoS.
2. **Tyumentsev M.A.**, Stefanova N.A., Kiseleva E., Kolosova N.G. Mitochondria with Morphology Characteristic for Alzheimer's Disease Patients Are Found in the Brain of OXYS Rats // *Biochemistry (Moscow)*, 2018. Vol. 83, №. 9, P. 1083 – 1088. (IF = 1.724), индексируется в базах данных Scopus, WoS.
3. Stefanova N.A., Ershov N.I., Maksimova K.Yi., Muraleva N.A., **Tyumentsev M.A.**, Kolosova N.A. Rat prefrontal cortex transcriptome: effects of aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018. doi: 10.1093/gerona/gly198 (IF = 4.902), индексируется в базах данных Scopus, WoS.
4. Kolosova N.G., **Tyumentsev M.A.**, Muraleva N.A., Kiseleva E., Vitovtov A.O., Stefanova N.A. Antioxidant SkQ1 Alleviates Signs of Alzheimer's Disease-like Pathology in Old OXYS Rats by Reversing Mitochondrial Deterioration // *Current Alzheimer Research*. 2017. Vol. 14. №. 12. P. 1283 – 1292. (IF = 3.289), индексируется в базах данных Scopus, WoS.

На диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Анисимов В.Н. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург)

2. Салмина А.Б. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. (г. Красноярск)
3. Константинов Ю.М. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией генетической инженерии растений Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск)
4. Панов А.В. – д.б.н., старший научный сотрудник НИИ биологии и биофизики ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск)
5. Андреева Т.В. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной геномики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (г. Москва)
6. Бакеева Л.Е. – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела биоэнергетики НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ (г. Москва)
7. Москалев А.А. – д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УО РАН (г. Сыктывкар)
8. Кульмински А. – Ph.D., доцент, отдел исследования биодемографии старения Исследовательского института социальных наук (SSRI) Университета Дьюка (г. Дарем, Северная Каролина, США)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области клеточной биологии и изучения механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами.

Ведущая организация является одним из ведущих Институтов в нашей стране по изучению механизмов развития нейродегенеративных заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказано, что у преждевременно стареющих крыс OXYS развитие ключевых признаков спорадической формы болезни Альцгеймера сопровождается митохондриальной дисфункцией клеток мозга, которая возникает значительно раньше появления первых признаков заболевания и в процессе их развития значительно усугубляется при прогрессии нейродегенеративных изменений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые изучены структурно-функциональные параметры митохондрий в пирамидальных нейронах гиппокампа в постнатальном онтогенезе (в возрасте 20 дней и старше) преждевременно стареющих крыс OXYS. Доказано, что во всех изученных возрастных группах (20 дн., 3-5 мес., 18-24 мес.) в нейронах гиппокампа крыс линии OXYS в сравнении с диким типом Wistar наблюдается более низкий уровень активности комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также наблюдаются признаки нарушения митохондриальной динамики, связанные с изменением баланса слияния и деления митохондрий.

Доказано, что в процессе развития и прогрессии признаков болезни Альцгеймера происходит значительное уменьшение количества митохондрий, накопление в них деструктивных изменений и снижение количества контактов митохондрий с эндоплазматическим ретикуломом.

Изучено влияние митохондриального антиоксиданта SkQ1 на проявление ключевых признаков болезни Альцгеймера в процессе старения крыс OXYS. Доказано что SkQ1 смягчает проявление поведенческих нарушений и накопление нейротоксических форм пептида амилоида-бета – признаков болезни Альцгеймера, у старых крыс OXYS, снижает долю поврежденных митохондрий и повышает количество их контактов с эндоплазматическим

ретикулумом, что свидетельствует о частичном восстановлении структурно-функциональных параметров митохондрий нейронов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, впервые на модели спорадической формы болезни Альцгеймера, крысах OXYS, **представлены** данные в пользу гипотезы «митохондриального каскада», согласно которой дисфункция митохондрий является одним из ключевых факторов, инициирующим накопление пептида амилоида-бета и развитие нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера.

Представлены доказательства потенциальной эффективности использования митохондриального антиоксиданта SkQ1 в профилактике нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты представляют интерес для научно-исследовательских организаций медико-биологического профиля, изучающих механизмы развития нейродегенеративных заболеваний и занимающихся поиском методов профилактики и лечения болезни Альцгеймера. Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе на биологических и медицинских факультетах высших учебных заведений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы стандартные методы и подходы молекулярной и клеточной биологии, включая выделение митохондриальных белков, вестерн-блот анализ, иммуноферментный анализ, флюориметрическое исследование активности выделенных митохондрий, иммуногистохимические исследования и электронная микроскопия. При статистической обработке данных использован факторный дисперсионный анализ. С их помощью продемонстрирована связь развития признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS с дисфункции митохондрий клеток мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в работе использованы современные методы анализа и обработки данных,

позволяющие адекватно решать поставленные задачи. Установлено, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, характеризуются высокой воспроизводимостью и наличием всех необходимых экспериментальных контролей. Результаты анализа нарушений структурно-функциональных параметров митохондрий мозга крыс OXYS на различных этапах развития признаков болезни Альцгеймера соответствуют закономерностям, выявленным ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, проведении и обсуждении всех экспериментов, анализе и интерпретации полученных данных, представлении материалов на конференциях и подготовке публикаций. Основные результаты получены автором самостоятельно. Исследование активности комплексов дыхательной цепи митохондрий мозга и содержания белка UCP2 выполнено в рамках совместной работы с к.б.н. Н.А. Муралевой, содержания белков митохондриальной динамики - совместно с м.н.с. Ю.В. Румянцевой. Электронномикроскопические исследования проведены на базе ЦКП микроскопического анализа биологических объектов СО РАН.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 5. «Исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов.» и п. 6. «Молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных, малоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии.» паспорта специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Тюменцева М.А, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям пункта 9, абзац 2, установленным «Положением о присуждении ученых степеней»,

утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 20 ноября 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Тюменцеву Михаилу Алексеевичу учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 8 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова
20.11.2018 г.