

25 марта 2015 года на заседании Диссертационного совета Д.002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук состоялась защита диссертации Иванова Андрея Дмитриевича «Исследование протекторных свойств нейротрофинов при угнетении синаптической пластичности в гиппокампе бета-амилоидным пептидом» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – «Физиология», биологические науки и 03.01.03 – «Молекулярная биология» (биологические науки)

На заседании присутствовало 20 членов совета, из них 13 докторов наук по специальности «физиология» - 03.03.01 - биологические науки и 3 члена совета, дополнительно введенных на одно заседание, по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология» (биологические науки)

**Базян А.С., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Косицын Н.С., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Балабан П.М., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Лебедева Н.Н., 03.03.01**  
«Физиология» биологические науки

**Богданов А.В., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Мержанова Г.Х., 03.03.01**  
«Физиология» биологические науки

**Болдырева Г.Н., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Раевский В.В., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

Гордеев С.А., 03.03.01

Стрелец В.Б., 03.03.01

Григорьян Г.А., 03.03.01

**Фролов А.А., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

**Дорохов В.Б., 03.03.01 «Физиология»**  
биологические науки

Черникова Л.А., 03.03.01

**Захаров И.С., 03.03.01 «Физиология»**

**Шульговский В.В., 03.03.01**

биологические науки

«Физиология» биологические науки

**Иерусалимский В.Н., 03.03.01** «Физиология»  
биологические науки

**Готтих Б. П. 03.01.03** «Молекулярная  
биология» биологические науки

**Колесников А.А. 03.01.03** «Молекулярная  
биология» биологические науки

**Крамеров Д.А. 03.01.03**  
«Молекулярная биология»  
биологические науки

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности 03.03.01 –«физиология», биологические науки и 3 доктора наук по специальности 03.01.03 - «молекулярная биология», биологические науки (дополнительно введены на разовую защиту), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Диссертационный совет принял решение присудить Иванову Андрею Дмитриевичу ученую степень кандидата биологических наук.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.044.01  
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской  
академии наук  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

**аттестационное дело № \_\_\_\_\_**

**решение диссертационного совета от 25.03 2015 г № 3**

О присуждении Иванову Андрею Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Иванова А.Д. «Исследование протекторных свойств нейротрофинов при угнетении синаптической пластичности в гиппокампе бета-амилоидным пептидом» по специальностям: 03.03.01 – «Физиология» (биологические науки) и 03.01.03 – «Молекулярная биология» (биологические науки) принята к защите 21 января 2015 года, протокол № 2 диссертационным советом Д 002.044.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова д. 5а, создан Приказом № 1216-в от 29 декабря 2000 г. ВАК Министерства образования РФ, продлены полномочия Приказом № 2059-2001 от 5 октября 2009 г. Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор) в количестве 24 человек на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59).

Соискатель Иванов Андрей Дмитриевич, 1989 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2011 году окончил биологический факультет Московского государственного университета, получив диплом по специальности «Физиология». В настоящее время работает в лаборатории нейрофизиологии обучения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лабораториях молекулярной нейробиологии и нейрофизиологии обучения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

**Научные руководители:** Саложин Сергей Владимирович, гражданин РФ, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной нейробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, г. Москва и Маркевич Владимир Александрович, гражданин РФ, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией нейрофизиологии обучения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, г. Москва

**Официальные оппоненты:**

- Солнцева Елена Ивановна, гражданка РФ, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии» ФАНО, г. Москва.
- Кичигина Валентина Федоровна, гражданка РФ, доктор биологических наук, заведующая лабораторией системной организации нейронов ФГБУН Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино.

Дали положительные отзывы о диссертации. Оба отзыва содержат ряд принципиальных замечаний.

**Ведущая организация** – кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, в своем положительном заключении (есть ряд замечаний), подписанным главным научным сотрудником кафедры высшей нервной деятельности, доктором биологических наук, профессором Пивоваровым А.С., и.о. заведующего кафедрой высшей нервной деятельности, доктором биологических наук, профессором Латановым А.В. и ученым секретарем кафедры высшей нервной деятельности, профессором Даниловой Р.А., и утвержденным проректором МГУ им. М.В. Ломоносова, начальником

Управления научной политики и организации научных исследований МГУ им. М.В.Ломоносова, доктором физико-математических наук, профессором Федяниным А.А., указала, что диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 10 научных работ общим объемом 1,2 печатных листа, в том числе 2 статьи в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций и 1 статью в зарубежном журнале. 7 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Работы написаны в соавторстве с научным руководителем и сотрудниками лаборатории, где выполнялась работа.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. // Журн. высш. нерв. деят. 2014. 64(2): 137-146.

2. Тухбатова Г.Р., Кулешова Е.П., Иванов А.Д., Степаничев М.Ю., Саложин С.В. Оптимизация метода получения лентивирусных частиц для трансдукции нейронов *in vivo*. // Нейрохимия. 2011. 28(4): 333-339.

3. Ivanov A.D., Tukhatova G.R., Salozhin S.V., Markevich V.A. NGF but not BDNF overexpression protects hippocampal LTP from  $\beta$ -amyloid-induced impairment // Neuroscience. 2015. [doi:10.1016/j.neuroscience.2014.12.063](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.063).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы  
- от директора ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», академика РАН С.Б.Середина. Отзыв положительный.

- от доцента кафедры молекулярной биологии МГУ им. М.В. Ломоносова, кандидата биологических наук В.В.Асеева. Отзыв положительный.

- совместный отзыв от заведующего лабораторией молекулярных механизмов межнейронных взаимодействий ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, доктора биологических наук Зайцева А.В. и врио директора того же института, доктора медицинских наук, академика РАН Веселкина Н.П. Отзыв положительный, содержит мелкие замечания.

Во всех отзывах отмечается, что проделана большая работа, проведен тщательный анализ полученных результатов. Получены новые данные, автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными в данной отрасли науки учеными, имеют публикации в сфере исследования, соответствующей теме диссертации, и дали на это свое согласие.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она широко известна своими достижениями в данной отрасли науки и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований показано, что двукратный избыток фактора роста нервов защищает нейроны зубчатой фации крыс Вистар Р20-Р25 от патогенного действия бета-амилоидного пептида (25-35). Обнаруженный нейропротекторный эффект реализуется через активацию киназного каскада фосфатидилинозитол-3-киназы. Увеличение концентрации нейротрофического фактора мозга в зубчатой фации гиппокампа не изменяет нормальную динамику долговременной потенциации *in vitro* и не оказывает заметного нейропротекторного эффекта.

**Теоретическая значимость** работы подтверждается тем, что полученные в ней результаты подтверждают нейропротекторный потенциал фактора роста нервов в рамках адекватной Альцгеймер-подобной модели нарушения синаптической пластичности нейронов гиппокампа. Вместе с тем, полученные результаты позволяют считать маловероятным успешное применение нейротрофического фактора мозга, по крайней мере, для лечения болезни Альцгеймера.

**Значение полученных** соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в работе разработаны методы локального хронического увеличения концентрации нейротрофинов в специфических структурах ЦНС, что может в будущем быть применено в клинической практике.

**Оценка достоверности** результатов исследования выявила, что диссертация содержит обширный экспериментальный материал. Для обеспечения стабильного долговременного увеличения концентраций исследуемых нейротрофинов в гиппокампе ювенильных крыс Вистар была использована технология лентивирусной трансдукции. Стандартными молекулярно-биологическими методами были получены генно-инженерные конструкции для сборки лентивирусов, суспензии которых были затем стереотаксически инъецированы в зубчатые фасции животных. В работе были использованы 3 системы, основанные соответственно на конструкциях рCMV-NGF, рCMV-BDNF и рCMV (контроль). Все конструкции также содержали ген зеленого флуоресцентного белка GFP для облегчения визуализации области заражения. Всего в работе было использовано 60 самцов крыс линии Вистар P20-P25. Инъекции осуществляли в зубчатую фасцию гиппокампа по координатам AP -2,5; ML -1,5; DV -3,5. Через неделю после инъекции вирусной суспензии, животные были декапитированы и приготовлены

переживающие 500  $\mu$ m фронтальные срезы мозга. Для моделирования острых нарушений синаптической пластичности срезы перемещали на 1 час в оксигенируемый раствор  $\beta$ -амилоидного пептида (A $\beta$  25-35), либо контрольного  $\beta$ -амилоидного пептида с обратной аминокислотной последовательностью (A $\beta$  35-32). В ходе экспериментов были опробованы концентрации  $\beta$ -амилоида 20, 50 и 100 нМ. Для исследования роли киназных каскадов рецепторов Trk в реализации протекторного эффекта NGF, срезы инкубировали в растворах специфических ингибиторов: LY294002 (ингибитор PI3K), U0126 (ингибитор MAPK) и U-73122 (ингибитор PLC). В среднюю часть верхнего рога гранулярного слоя зубчатой извилины вводили регистрирующий электрод, а в медиальный продольный пучок – стимулирующий биполярный электрод. Производили получасовую запись фокальных вызванных постсинаптических потенциалов. Средняя амплитуда потенциалов до тетанизации принималась за 100%. Для индукции долговременной потенциации срезы подвергали высокочастотной тетанизации. Часть инъецированных животных была использована для оценки эффективности лентивирусной трансдукции методом иммуноферментного анализа.

**Личный вклад соискателя** состоит в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием продуманного плана исследований, адекватностью использованных методов, концептуальностью работы и взаимосвязанностью выводов.



На заседании 25.03.2015 диссертационный совет принял решение присудить Иванову Андрею Дмитриевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности 03.03.01 – «физиология», биологические науки и 3 доктора наук по специальности 03.01.03 - «молекулярная биология», биологические науки (дополнительно введены на разовую защиту), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

Член-корреспондент РАН

Балабан Павел Милославович

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Иерусалимский Виктор Николаевич

25 марта 2015 г.