

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.022.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.12.2018 №111

О присуждении Сенкевичу Константину Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические и клинические аспекты болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*)» по специальностям: 03.01.04 – Биохимия и 14.01.11 – Нервные болезни, принята к защите 17 октября 2018 года (протокол заседания № 103) диссертационным советом

Д001.022.03, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12, (утвержден Приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 №105/нк).

Соискатель – Сенкевич Константин Алексеевич, 1991 года рождения.

В 2014 году соискатель окончил лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2015 году окончил интернатуру на базе кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, в 2018 году окончил аспирантуру на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Работает научным сотрудником отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

Диссертация выполнена в отделе биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» и в отделении молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Научные руководители: - доктор биологических наук Пчелина Софья Николаевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», лаборатория молекулярной генетики человека, заведующая;

кандидат медицинских наук Милюхина Ирина Валентиновна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел экологической физиологии, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Шаройко Владимир Владимирович – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», межкафедральная лаборатория биомедицинской химии Института химии, ведущий научный сотрудник

Нодель Марина Романовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном профессором кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики, доктором медицинских наук, доцентом Грашиным Романом Ариковичем и профессором, начальником кафедры нервных болезней, доктором медицинских наук, Литвиненко Игорем Вячеславовичем и утвержденном заместителем начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по учебной и научной работе, доктором медицинской наук, профессором Котивым Богданом Николаевичем, указано, что диссертационное исследование выполнено автором на актуальную тему, самостоятельно, на высоком уровне, обладает новизной и практической ценностью и является завершенным научно-исследовательским трудом.

Соискатель имеет 34 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 16 работ (в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (общим объемом 2,3 печатных листа), наиболее значимы из них следующие:

1. Сенкевич, К.А. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA / К.А. Сенкевич, И.В. Милюхина, М.В. Белецкая, Е.В. Грачева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 10. – С. 81–86. (авторский вклад 80%)
2. Pchelina, S. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease / S. Pchelina, A. Emelyanov, G. Baydakova, P. Andoskin, K. Senkevich [et al.] // Neuroscience letters. – 2017. – Vol. 636. – P. 70–76. (авторский вклад 60%)
3. Pchelina, S.N. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase 1 mutations / S.N. Pchelina, G.V. Baydakova, M.A. Nikolaev, K.A. Senkevich [et al.] // Movement disorders. – 2018. – Vol. 33. – № 8. – С. 1325–1330. (авторский вклад 50%)

На автореферат поступили отзывы от:

1. Жуковой Натальи Григорьевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации;
2. Иващенко Татьяны Эдуардовны, доктора биологических наук, профессора, руководителя группы молекулярной генетики лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»;
3. Заляловой Зулейхи Абдуллазяновны, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития.

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый научный подход к обследованию пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене *GBA*, позволяющий выявить клинические и биохимические особенности данного заболевания,

предложена научная гипотеза развития болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене *GBA*, проверка этой гипотезы показала, что у гетерозиготных носителей мутаций в гене *GBA* происходит снижение ферментативной активности глюкоцереброзидазы, накопление лизосфинголипидов, повышение концентрации олигомерного альфа-синуклеина и цитокинов, которые могут играть роль в развитии заболевания;

доказано, что наличие мутаций и вариантов сайтов в гене *GBA* связано с развитием ряда немоторных симптомов болезни Паркинсона, ранним возрастом начала заболевания, выраженным когнитивным дефицитом и психиатрической симптоматикой;

введены уточненные представления о молекулярных механизмах развития болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене *GBA*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано снижение ферментативной активности глюкоцереброзидазы, накопление лизосфинголипидов у пациентов болезнью Паркинсона являющихся носителями мутаций в гене *GBA*;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс молекулярно-генетических, биохимических и клинических методов исследования, а также проработанная стратегия планирования эксперимента;

изложены факты о повышении концентрации олигомерного альфа-синуклеина и цитокинов (интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухоли альфа) в плазме крови у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене *GBA*; раскрыто наличие клинических особенностей, а именно преобладание тревоги и депрессии у пациентов с вариантами сайтов в гене *GBA*;

изучены частоты мутаций и вариантов сайтов в гене *GBA* среди пациентов с болезнью Паркинсона в Северо-Западном регионе России;

проведена модернизация существующих подходов определения ферментативной активности глюкоцереброзидазы и концентрации лизосфинголипидов в сухих пятнах крови, обеспечивающая получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены алгоритмы обследования пациентов с болезнью Паркинсона, с целью выявления носителей мутаций, и прогнозирования течения заболевания;

определены биохимические особенности, которые могут служить биомаркерами эффективности новых методов лечения при клинических исследованиях молекулярных шаперонов и субстрат-редуцирующей терапии у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене *GBA*;
создана система практических рекомендаций по клиническому и лабораторному (биохимическому) обследованию данной группы пациентов;
представлены рекомендации по внедрению в клиническую практику идентификации вариантов гена *GBA* L444P (rs35095275), N370S (rs76763715), E326K (rs2230288), T369M (rs75548401) с целью выявления групп риска развития болезни Паркинсона.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования; оценка данных проведена корректными методами математического анализа;
теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными клиническими и биохимическими данными по теме диссертации;
идея базируется на анализе теории и практики, использованы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;
установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации;
использованы современные методы сбора и обработки исходной информации.
Личный вклад соискателя состоит в: подборе пациентов, обследовании пациентов с использованием специализированных клинических шкал, выполнении экспериментальных исследований, анализе исходных данных, подборе литературы для оценки современного состояния, выбранной области исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации результатов на российских и международных научных съездах, и конференциях.
На заседании 27 декабря 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Сенкевичу К.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 11 докторов наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия» (6 докторов медицинских наук и 5 докторов биологических наук) и 3 доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – «Нервные болезни» из 38 человек, входящих в состав совета (3 человека дополнительно введены на разовую защиту) проголосовали:

«за» – 28, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



V. Vasilev

Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

L.K. Khnychenko

Хныченко Л.К.

27 декабря 2018 г.