

**Заключение диссертационного совета 24.1.158.01 на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Институт экспериментальной медицины» по диссертации  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
аттестационное дело № \_\_\_\_\_**

Решение диссертационного совета от 19 марта 2024 г. № 183

О присуждении Шуваеву Антону Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Шуваева Антона Николаевича на тему «Клеточные и молекулярные механизмы развития полиглутаминовых атаксий и патогенетические принципы их коррекции» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 12 декабря 2023 г., протокол № 181, диссертационным советом 24.1.158.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Шуваев Антон Николаевич, 1982 года рождения.

В 2005 году соискатель окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2005 г. по 2006 г. обучался в интернатуре по специальности «неврология» на базе Дорожной клинической больницы на ст. Красноярск. С 2006 г. по 2007 г. работал врачом-неврологом в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница». С 2008 г. по 2012 г. Шуваев А.Н. обучался в очной аспирантуре в лаборатории

«Нейрофизиологии и нейровосстановления» при Медицинском факультете Университета Гунма (г. Маебаси, Япония) по программе «Нейробиология». Диссертацию на соискание ученой степени доктора философии (Ph.D.) «Влияние мутантной РКСу на элиминацию синапсов и долговременную синаптическую депрессию в клетках Пуркинье при спиноцереbellарной атаксии 14 типа» по специальности нейробиология защитил в 2012 г. в диссертационном совете при Университете Гунма (г. Маебаси, Япония). В 2015 г. прошёл процесс нострификации, присвоена степень кандидата медицинских наук. Во время подготовки диссертации на соискание степени доктора медицинских наук работал в должности научного сотрудника с 2012 г. по 2015 г. в лаборатории «Нейрофизиологии и нейровосстановления» при Медицинском факультете Университета Гунма (г. Маебаси, Япония), с 2015 года по настоящее время работает старшим научным сотрудником в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2021 года также исполняет обязанности руководителя данного подразделения.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России в рамках плановой научно-исследовательской работы и частично в Университете Гунма (г. Маебаси, Япония), часть работы поддержана грантами Японского Общества Продвижения Науки (JSPS KAKENHI), Учредительной программы для ведущих мировых исследователей «Next Generations», Российского Фонда Фундаментальных Исследований, Российского Научного Фонда.

Научные консультанты:

1. Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научный центр неврологии», г. Москва.;

2. Каспаров Сергей Ашотович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии, фармакологии и нейронаук Университета г. Бристоль (Великобритания).

Официальные оппоненты:

1. Никитин Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой генетики неврологических болезней Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

2. Зайцев Алексей Васильевич - доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярных механизмов нейронных взаимодействий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук;

3. Мухина Ирина Васильевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук Тихоновой Марией Александровной, главным научным сотрудником, заведующей лабораторией нейробиологических механизмов нейродегенеративных процессов, и доктором медицинских наук Амстиславской Тамарой Геннадьевной, главным научным сотрудником, заведующей отделом экспериментальной нейронауки, заместителем директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

нейронаук и медицины», и утвержденном Афтанасом Любомиром Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», указала, что диссертация является завершенным самостоятельным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого можно квалифицировать как научное достижение, имеющее существенное значение для современной патофизиологии, клеточной биологии и неврологии, содержащее решение важной научной проблемы по выявлению новых клеточных и молекулярных механизмов развития полиглутаминовых атаксий с использованием общих полиглутаминовых и оптогенетических моделей, а также частных моделей спиноцеребеллярной атаксии 1 типа и разработке на их основе подходов к патогенетической коррекции данных состояний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетентности, профессиональной деятельности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в рассматриваемой области медико-биологических наук.

Соискатель имеет 17 опубликованных статей по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования, 8 из статей опубликованы в журналах квартилей Q1-Q2, индексируемых международными базами Web of Science и Scopus, имеет тезисы докладов на Российских и международных научно-практических конференциях и конгрессах, авторский вклад составил 80%.

Наиболее значимые работы:

1. Mutant ataxin-3 with an abnormally expanded polyglutamine chain disrupts dendritic development and metabotropic glutamate receptor signaling in mouse cerebellar Purkinje cells. / Konno, A., Shuvaev, A. N., Miyake, N., Miyake, K., Iizuka, A., Matsuura, S., Huda, F., Nakamura, K., Yanagi, S., Shimada, T., &

Hirai, H. // *Cerebellum*. 2014, 13(1), 29–41.

2. Mesenchymal stem cells ameliorate cerebellar pathology in a mouse model of spinocerebellar ataxia Type 1. / Matsuura, S., Shuvaev, A. N., Iizuka, A., Nakamura, K., & Hirai, H. // *Cerebellum*. 2014, 13(3), 323–330.

3. Progressive impairment of cerebellar mGluR signalling and its therapeutic potential for cerebellar ataxia in spinocerebellar ataxia type 1 model mice. / Shuvaev A.N., Hosoi N., Sato Y., Yanagihara D., Hirai H // *J. Physiol.* doi: 10.1113/JP272950. - 2016. - P.1-78.

4. Chronic optogenetic stimulation of Bergman glia leads to dysfunction of EAAT1 and Purkinje cell death, mimicking the events caused by expression of pathogenic ataxin-1. / Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhei O., Yakovleva D.A., Potapenko I.V., Shuvaev A.N. Smolnikova M.V., Salmin V.V., Salmina A.B., Hirai H., Teschemacher A.G., Kasparov S. // *Neurobiology of Disease*. 2021. - Vol. 154. P. 105340.

5. Protective effect of memantine on Bergmann glia and Purkinje cells morphology in optogenetic model of neurodegeneration in mice. / Shuvaev A.N.; Belozor O.S.; Mozhei O.I.; Khilazheva E.D.; Shuvaev A.N.; Fritsler Y.V.; Kasparov, S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7822.

6. Indirect negative effect of mutant ataxin-1 on short- and long-term synaptic plasticity in mouse models of spinocerebellar ataxia Type 1. / Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhei I.O., Shuvaev A.N., Fritsler Y.V., Khilazheva E.D., Mosyagina A.I., Hirai H., Teschemacher A.G., Kasparov S. // *Cells*. - 2022. - Vol.11, №2247. - P.1-14.

7. Current advances in cell electrophysiology: applications for the analysis of intercellular communications within the neurovascular unit / Shuvaev A.N., Salmin V.V., Kuvacheva N.V., Pozhilenkova E.A., Morgun A.V., Lopatina O.L., Salmina A.B., Illarioshkin S.N. // *Reviews in the Neurosciences*. 2016, 27(4), P. - 365-76.

8. Excitation/inhibition imbalance and impaired neurogenesis in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. / Lopatina O.L.,

Malinovskaya N.A., Komleva Y.K., Gorina Y.V., Shuvaev A.N., Olovyannikova, R.Y., Belozor, O.S., Belova, O.A., Higashida H. and Salmina A.B. // *Reviews in the Neurosciences*, vol. 30, no. 8, 2019, pp. 807-820.

9. Extracellular S100 $\beta$  disrupts Bergman glia morphology and synaptic transmission in cerebellar Purkinje cells. / Belozor OS, Yakovleva DA, Potapenko IV, Shuvaev AN, Smolnikova MV, Vasilev A, Pozhilenkova EA, Shuvaev AN. // *Brain Sciences*. - 2019. - 9(4):80.

10. Memantine disrupts motor coordination through anxiety-like behavior in CD1 mice / Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhei O.I., Mileiko A.G., Mosina L.D., Laletina I.V., Mikhailov I.G., Fritslet Y.V., Shuvaev A.N., Teschemacher A.G., Kasparov S. // *Brain Sciences*. - 2022. - Vol.12, №4. - P.1-11.

11. Современные тенденции в развитии метода локальной фиксации потенциала: новые возможности для нейрофармакологии и нейробиологии. / Шуваев А.Н., Салмин В.В., Кувачева Н.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015, 4. - С.54-57.

12. Experience of mGluR1 gene therapy in transgenic models of SCA1 mice. / Shuvaev A.N., Hirai H. // *Современные технологии в медицине = Sovremennye Tehnologii v Medicine=Modern Technologies in Medicine*. 2016. 8(4). - P.141-154.

13. Population genetics of spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions. / Shuvaev A.N., Belozor O.S., Smolnikova M.V., Yakovleva D.A., Shuvaev A.N., Kazantseva O.M., Pozhilenkova E.A., Mozhei O.I., Kasparov S. // *Vavilov journal of genetic and selection*. // 2019. - Vol. 23(4). P. 473-481.

14. Модификация моделей динамики кальция в астроцитах рианодиновым путём высвобождения. / Фрицлер Я.В., Барцев С.И., Белозор О.С., Шуваев А.Н., Шуваев А.Н. // *Математическая биология и биоинформатика*. 2021. 16(1). С. 86–100.

15. Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного

атаксина1. / Шуваев А.Н., Белозор О.С., Можей О.И., Яковлева Д.А., Шуваев А.Н., Смольникова М.В., Пожиленкова Е.А., Каспаров С., Салмин В.В., Салмина А.Б. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. Том 15(1). С. 51–58.

16. Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка. / Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В., Шуваев А.Н. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022. 16(2). - С.58-69.

17. Мутантный атаксин-1 с патологически удлинённой полиглутаминовой цепочкой нарушает морфологию и эндоканнабиноид-опосредованную синаптическую пластичность в клетках Пуркинье СЦА1 модельных мышей. / Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В., Шуваев А.Н. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022, 66(4). С.13-19.

В диссертации не содержится некорректных заимствований и недостоверных сведений об опубликованных автором результатах исследований.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Литвицкого Петра Францевича, доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. Исламова Рустема Робертовича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;

3. Рыбниковой Елены Александровны, доктора биологических наук, профессора РАН, заведующей лабораторией регуляции функции нейронов мозга, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук;

4. Митрошиной Елены Владимировны, доктора биологических наук, профессора кафедры нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского".

5. Лукиной Светланы Александровны, доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической физиологии и иммунологии Федерального государственного образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Все отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат. В отзывах подчеркивается актуальность исследования, новизна полученных результатов и их значимость для фундаментальной науки и практики. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации достоверны и полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана научная концепция о патогенетической близости полиглутаминовых атаксий, в рамках которой продемонстрированы общие молекулы-мишени, такие как mGluR1 и EAAT1, критичные для развития нейродегенерации мозжечка и возникновения атаксического фенотипа, также разработаны терапевтические подходы для коррекции описанных состояний; впервые показан общий молекулярный механизм нарушения морфологии клеток Пуркинье при полиглутаминовых**



спиноцеребеллярных атаксиях в виде уменьшения экспрессии RoRa.; **впервые описано** нарушение mGluR1-опосредованного пути передачи сигналов при нарушении морфологии клеток Пуркинье в моделях полиглутаминовых атаксий; **впервые был количественно оценён** эффект от недостаточности mGluR1 в моделях спиноцеребеллярной атаксии 1 типа посредством регистрации и измерения характеристик mGluR1-опосредованных медленных возбуждающих синаптических токов, **впервые выявлены закономерности**, приводящие к развитию эксайтотоксичности в моделях астроцит-опосредованной нейродегенерации мозжечка; **дана комплексная характеристика** трёхкомпонентного синапса в моделях полиглутаминовых атаксий; **доказана** роль EAAT1 в развитии эксайтотоксичности в моделях астроцит-опосредованной нейродегенерации мозжечка; **определена ключевая роль** mGluR1 в моторном обучении и синаптической пластичности; **продемонстрирована** успешная внутривенная доставка рекомбинантного гена в клетки Пуркинье, экспрессирующего сигнальную ГТФазу CRAG; **раскрыты морфологические особенности клеток Пуркинье**, лежащие в основе восстановления mGluR1-опосредованного пути передачи сигналов после интратекального введения мезенхимальных стволовых клеток; **впервые показано** положительное влияние агониста ГАМКв рецепторов баклофена на mGluR1-опосредованный путь передачи сигналов; **оценены** положительные и побочные эффекты блокатора NMDA рецепторов мемантина на морфологию клеток, синаптическую пластичность, координацию и поведение животных.

**Теоретическая значимость** исследования обоснована тем, что: **доказано положение** об общности полиглутаминовых атаксий, в том числе **определен вклад** mGluR1 в формирование моторных навыков, а его нарушение в развитии атаксического фенотипа у модельных животных; **применительно к проблематике диссертации результативно** применены экспериментальные методы исследования, в том числе предполагающие использование векторных конструкций, трансгенных животных и стволовых

клеток, для обоснования выносимых на защиту положений диссертационного исследования; **изложены доказательства** выраженных положительных эффектов от генной терапии, введения стволовых клеток и фармакотерапии на общие звенья патогенеза полиглутаминовых атаксий.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что: **разработаны модели** спиноцеребеллярной атаксии 1 типа: с отсроченным началом заболевания, максимально приближенная по времени к естественному дебюту у больных и с селективной экспрессией атаксина 1 в астроцитах мозжечка. Создана оптогенетическая модель астроглиоза мозжечка, описывающая астроцитарное звено патогенеза полиглутаминовых атаксий; **определены перспективы** практического использования результатов диссертационной работы, заключающиеся в оценке степени участия потенциальных молекул-мишеней в формировании атаксического фенотипа; **представлены рекомендации** по комплексной оценке нейродегенеративного процесса в коре мозжечка модельных полиглутаминовых животных; **предложено** использовать генную терапию, введение стволовых клеток и фармакотерапию для восстановления mGluR1-опосредованного пути передачи сигналов и коррекции атаксического фенотипа в моделях полиглутаминовых атаксий. Результаты исследований были **внедрены** в научный процесс НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:** **результаты** получены на современном сертифицированном оборудовании; выбор методов обоснован спецификой исследования и соответствует поставленным в работе задачам; основные результаты получены с применением разных экспериментальных подходов, предполагающих использование трансгенных животных (полиглутаминовой, SCA1 KI, B05, Staggerer) и векторных моделей (экспрессия мутантного атаксина 1 с

помощью LVV и AAV векторов); разнообразие оцененных параметров и достаточный объем клинического материала увеличивает достоверность и значимость полученных результатов; **теория** построена на известных, проверяемых данных о характеристиках клеток Пуркинье и глии Бергмана и их изменении при нейродегенерации мозжечка; **идея** базируется на анализе собственных экспериментальных данных и результатах, представленных в литературе; **использованы** адекватные методы статистической обработки и анализа данных, объем проведенных экспериментов достаточен для получения статистически достоверных результатов; **концепция** об общем патогенетическом процессе полиглутаминовых атаксий подтверждена большим объемом экспериментальных наблюдений; **основные положения и выводы диссертационной работы** базируются на анализе полученных результатов, их грамотном обобщении и аргументированном сравнении с данными литературы, представленными в независимых источниках по данной тематике.

**Личный вклад** соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы, а именно: в постановке цели и формулировке задач исследования, планировании работы, в подборе и анализе литературы, отражающей современное состояние исследований по выбранной проблематике, разработке оптимальных методических подходов, получении экспериментальных данных, статистической обработке полученных результатов и их анализе, в интерпретации и обобщении данных, и выработке на их основании концепции работы, в подготовке публикаций, написании текста диссертации и автореферата, апробации результатов на конференциях.

В ходе защиты диссертации не было высказано принципиальных критических замечаний. Соискатель ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 19 марта 2024 г. диссертационный совет принял решение – за разработку научной концепции о патогенетической близости

полиглютаминовых атаксий, выявление новых клеточных и молекулярных механизмов развития полиглютаминовых атаксий с использованием общих полиглютаминовых и оптогенетических моделей, а также частных моделей спиноцереbellарной атаксии 1 типа и разработке на их основе подходов к патогенетической коррекции данных состояний, что в совокупности можно квалифицировать как научное достижение, присудить Шуваеву Антону Николаевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, 10 докторов наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 22, «против» – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

чл.-корр. РАН, д.б.н.



Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного

совета, д.б.н.

Алешина Г.М.

19 марта 2024 г.