

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.137.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУН ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ.
И.П.ПАВЛОВА РАН, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение Диссертационного совета от 17.10.2024 № 18

О присуждении **Зайцевой Анастасии Константиновне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных принята к защите 25 апреля 2024 г., протокол № 12, Диссертационным советом 24.1.137.01, созданным на базе ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, г. Санкт- Петербург, наб. Макарова, д.6; приказ № 105нк-56 от 11.04.2012 г.

Соискатель – Зайцева Анастасия Константиновна, 1.07.1994 года рождения. В 2018 году соискатель окончила магистратуру ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». В 2022 году соискатель окончила очную аспирантуру ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН».

Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории биофизики синаптических процессов ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН».

Работа выполнена на базе лаборатории биофизики синаптических процессов ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН».

Научный руководитель:

Жоров Борис Соломонович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник междисциплинарной лаборатории

нейробиологии ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН».

Официальные оппоненты:

Кривой Игорь Ильич, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры общей физиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Чубинский-Надеждин Владислав Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель группы ионных механизмов клеточной сигнализации ФГБУН «Институт Цитологии РАН».

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» в своём положительном отзыве, подписанном Шароновой Ириной Николаевной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории функциональной синаптологии Института мозга и Россохиным Алексеем Владимировичем, кандидатом физико-математических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории функциональной синаптологии Института мозга, указала, что диссертационная работа Зайцевой А.К. является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению структурно-молекулярных механизмов развития натриевых каналопатий миокарда, ассоциированных с генетическими вариантами, идентифицированными у пациентов с аритмогенными синдромами.

Соискатель имеет 16 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 8 работ. В диссертации соискателя ученой степени отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Опубликованные работы по теме диссертации объемом 6,6 печатного листа содержат экспериментальные данные об изменениях функциональных

характеристик натриевого тока при мутациях Y739D и A1294G в гене *SCN5A*, обнаруженных у пациентов с аритмиями, экспериментальном подтверждении взаимодействия между заместителями E1295 и R1739 и анализа его роли в функционировании потенциал-зависимых натриевых каналов сердца NaV1.5, а также об анализе вариантов гена *SCN5A* имеющих неизвестную клиническую значимость, которые могут быть реклассифицированы в потенциально повреждающие варианты. Вклад автора заключается в анализе научной литературы по теме публикации, самостоятельном получении экспериментальных данных, их статистической обработке, анализе, а также в работе над текстами публикаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Список публикаций в журналах, рекомендованных ВАК

1. Зайцева, А.К. Биофизические механизмы натриевых каналопатий в миокарде: синдром удлиненного интервала QT / А.К. Зайцева, А.В. Карпушев, Б.С. Жоров, А.А. Костарева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. –Т. 105(1). –С. 3-23.

2. Zaytseva, A.K. Characterization of a novel SCN5A genetic variant A1294G associated with mixed clinical phenotype. / A.K. Zaytseva, A.V. Karpushev, A.M. Kiselev, E.N. Mikhaylov, D.S. Lebedev, B.S. Zhorov, A.A. Kostareva // Biochem Biophys Res Commun. – 2019. –Vol. 516(3). – P. 777-783.

3. Zaytseva, A.K. Characterization of the novel heterozygous SCN5A genetic variant Y739D associated with Brugada syndrome / A.K. Zaytseva, A.M. Kiselev, A.S. Boitsov, Y.V. Fomicheva, G.S. Pavlov, B.S. Zhorov, A.A. Kostareva // Biochem Biophys Rep. – 2022. –Vol.30. –P. 101249.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Поройкова В. В. доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», г. Москва; Василевского А. А., кандидата химических наук, заведующего

лабораторией молекулярных инструментов для нейробиологии ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», г. Москва; Безпрозванного И. Б., доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией молекулярной нейродегенерации ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург; Черкашина А. П., кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории молекулярной физиологии клетки ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», г. Пушкино.

Все отзывы положительные. В отзывах отмечается, что результаты диссертационной работы вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о роли внеклеточных линкеров в функционировании потенциал-зависимого натриевого канала сердца, а предложенный список потенциально повреждающих вариантов гена *SCN5A* в перспективе может использоваться в клинической практике и позволит существенно развить возможности своевременной диагностики наследственных аритмий.

В отзыве Василевского А.А. содержится замечание о том, что название работы стоило бы конкретизировать, поскольку речь идёт об исследовании лишь одной изоформы натриевых каналов (из девяти) и лишь двух новых мутациях (из сотен только в этом гене), обнаруженных у пациентов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются высококвалифицированными специалистами в данной области науки, достижения которых признаны отечественным и мировым научным сообществом; ведущая организация известна своими достижениями в области фундаментальной физиологии и исследованиями каналопатий. Это позволило оценить представленную диссертацию с разных сторон, ее научную и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые получены данные о функциональных

изменениях при мутациях Y739D и A1294G. Было выявлено усиление быстрой и медленной инактивации потенциал-зависимого натриевого канала сердца NaV1.5, которое может лежать в основе развития клинического фенотипа у пациентов. Проведён ряд исследований для объяснения влияния замены A1294G на функциональные характеристики NaV1.5. Впервые было предсказано и экспериментально подтверждено взаимодействие между заместителями E1295 и R1739. Усиление этого взаимодействия может лежать в основе функционального и клинического фенотипа при мутации A1294G. Предложен список потенциально повреждающих вариантов, которые являются кандидатами для последующих экспериментальных исследований.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс молекулярно-биологических, структурных и электрофизиологических методов исследования. Были изучены механизмы дисфункции потенциал-зависимого натриевого канала сердца при болезнетворных мутациях Y739D и A1294G. Впервые было предсказано взаимодействие между заместителями E1295 и R1739, которое впоследствии было экспериментально подтверждено, установлена его роль в функционировании каналов NaV1.5. Полученные данные вносят значительный вклад в фундаментальные представления о роли внеклеточных линкеров IIS1-S2 и IIS3-S4 в гейтинге канала NaV1.5 и динамике межсегментных контактов в структуре NaV1.5.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики состоит в том, что были представлены экспериментальные доказательства патогенности мутаций Y739D и A1294G, которые изначально были классифицированы как варианты неизвестной клинической значимости. Патогенность мутации является показанием для установки кардио-вертер дефибриллятора, что предотвращает наступление внезапной сердечной смерти. Таким образом, проведённая в диссертационной работе реклассификация ряда вариантов неизвестной клинической значимости в

потенциально повреждающие варианты, может иметь прямое применение в диагностике и подборе стратегии лечения для пациентов с наследственными аритмиями, обусловленными мутациями в гене *SCN5A*.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, использованы современные методики сбора и обработки экспериментального материала и данных обследования. Дизайн исследования продуман и последователен. Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом фактического материала, его анализом, корректной статистической обработкой данных. Изложенные автором научные положения и выводы согласуются с современными знаниями о функционировании канала NaV1.5.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения работы над диссертацией, начиная с идеи исследования, разработки дизайна эксперимента, получения экспериментальных данных, применения статистических методов обработки результатов и заканчивая анализом полученных данных. Соискатель являлся основным звеном в авторском коллективе при подготовке материалов исследования к публикации. Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Зайцева А.К. полностью ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 17 октября 2024 года Диссертационный совет принял решение присудить Зайцевой А.К. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития физиологии сердца и существенно расширяющей современные представления о роли внеклеточных линкеров в функционировании канала NaV1.5 миокарда, о механизмах дисфункции NaV1.5 при болезнетворных мутациях, и имеющей

перспективы для дальнейшего применения в сфере практического здравоохранения.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 20 человека, из них 20 докторов наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20 против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

 Лобов Геннадий Иванович

Ученый секретарь
Диссертационного ответа,
доктор биологических наук

 Дик Ольга Евгеньевна

17 октября 2024 г.