

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.10.2022 № 6

О присуждении Лопаткиной Марии Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*» по специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки) принята к защите 14 июля 2022 г. (протокол заседания № 3) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.).

Соискатель Лопаткина Мария Евгеньевна, «8» ноября 1990 года рождения, в 2015 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 060112 –

медицинская биохимия. В 2020 году соискатель окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по направлению подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина, специальность 1.5.7 (03.02.07) – Генетика. Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории онтогенетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация выполнена в лаборатории онтогенетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор РАН Лебедев Игорь Николаевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории онтогенетики.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Иванова Светлана Александровна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Официальные оппоненты:

Демикова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской генетики, заведующая;

Смирнихина Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», лаборатория редактирования генома, заведующая

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Готовым Андреем Сергеевичем, доктором биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел геномной медицины, руководитель и Лязиной Лидией Викторовной, кандидатом медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», медико-генетический центр, врач генетик, указала, что теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о механизмах реализации эффектов реципрокных CNV и фенотипических эффектах хромосомных мутаций и в возникновении нового направления использования линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для детекции низкоуровневого мозаицизма у пациентов с хромосомной патологией. Практическая значимость работы связана с созданием уникальной коллекции линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, созданием базы данных «Клинические и молекулярно-генетические характеристики больных шизофренией», с разработкой и внедрением новой

медицинской технологии диагностики микроструктурных хромосомных aberrаций у пациентов с недифференцированными формами умственной отсталости, а также с перспективами использования стратегии получения культур персонифицированных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с уникальными хромосомными мутациями в расшифровке патогенетических механизмов иных хромосомных болезней и в разработке новых мишеней лекарственных средств и таргетных препаратов для таких пациентов. Представленная к защите диссертационная работа М. Е. Лопаткиной удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки).

Соискатель имеет 81 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 19 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 статей. Работы посвящены созданию и изучению клеточных моделей хромосомных заболеваний человека на основе линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, анализу распространенности хромосомных микроделеций и микродупликаций у пациентов с нарушениями нервно-психического развития, изучению транскриптомных изменений в клетках с хромосомным дисбалансом. В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. Gridina M. M., Nikitina T. V., Pristyazhnyuk I. E., Kashevarova A. A., **Lopatkina M. E.**, Vasilyev S. A., Nazarenko L. P., Lebedev I. N., Serov O. L. Generation of the induced pluripotent stem cell line, ICAGi002-A, from unaffected carrier megabase scaled duplication involving the *CNTN6* gene // *Stem Cell Res.* – 2019. – V. 40. – № 101556 (WOS, Scopus).
2. Shnaider T. A., Pristyazhnyuk I. E., Menzorov A. G., Matveeva N. M., Nikitina T. V., Khabarova A. A., Skryabin N.A., Kashevarova A. A.,

- Lopatkina M. E.,** Nazarenko L. P., Lebedev I. N., Serov O. L. Generation of four iPSC lines from two siblings with a microdeletion at the *CNTN6* gene and intellectual disability // *Stem Cell Res.* – 2019. – V. 41. – № 101591 (WOS, Scopus).
3. **Лопаткина М. Е.,** Иванова С. А., Лебедев И. Н. Оценка распространенности и родительского происхождения хромосомных микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в выборке пациентов с нарушением нервно-психического развития и у здоровых индивидов // *Генетика.* – 2021. – Т. 57. – № 8. – С. 964–969 (ВАК, РИНЦ, WOS, Scopus).
 4. **Лопаткина М. Е.,** Кашеварова А. А., Лебедев И. Н. Оценка ассоциации вариаций числа копий гена *CNTN6* с идиопатическими интеллектуальными расстройствами // *Генетика.* – 2016. – Т. 52. – № 9. – С. 1109–1112 (ВАК, РИНЦ, WOS, Scopus).
 5. **Лопаткина М. Е.,** Кашеварова А. А., Скрыбин Н. А., Шорина А. Р., Масленников А. Б., Назаренко Л. П., Лебедев И. Н. Поиск молекулярных путей и белковых партнеров *CNTN6* в регуляции краниогенеза // *Медицинская генетика.* – 2016. – Т. 15. – № 5 (167). – С. 10–14 (ВАК, РИНЦ).
 6. **Лопаткина М. Е.,** Лебедев И. Н. Транскриптомный анализ как инструмент изучения патогенеза хромосомных болезней // *Генетика.* – 2020. – Т. 56. – № 5. – С. 534–549 (ВАК, РИНЦ, WOS, Scopus).
 7. **Лопаткина М. Е.,** Фишман В. С., Гридина М. М., Скрыбин Н. А., Никитина Т. В., Кашеварова А. А., Назаренко Л. П., Серов О. Л., Лебедев И. Н. Транскриптомное профилирование нейронов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с реципрокными моногенными CNV в субсегменте 3p26.3 // *Медицинская генетика.* – 2020. – Т. 19. – № 3 (212). – С. 10–11 (ВАК, РИНЦ).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заведующего лабораторией генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктора медицинских наук Черных Вячеслава Борисовича (г. Москва);
2. Старшего научного сотрудника Отдела экологической и медицинской биохимии, биотехнологии «Института биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», кандидата медицинских наук Куртанова Харитона Алексеевича (г. Якутск);
3. Руководителя – главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», доктора медицинских наук Максимовой Надежды Романовны (г. Якутск);
4. Заведующего лабораторией эпигенетики развития, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктора биологических наук, профессора Закияна Сурена Минасовича (г. Новосибирск);
5. Руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук Пчелиной Софьи Николаевны (г. Санкт-Петербург);

6. Доцента кафедры лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата биологических наук Пуппо Ирины Леонидовны (г. Санкт-Петербург);
7. Старшего научного сотрудника лаборатории цитогенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидата биологических наук Марковой Жанны Геннадьевны (г. Москва);
8. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», кандидата медицинских наук Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск).

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается авторитетностью и компетентностью, а также широкой известностью достижений в предметной области диссертационной работы. Официальные оппоненты являются признанными специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации, являются сотрудниками различных организаций и не имеют совместных публикаций с соискателем. Ведущая организация широко известна своими научными исследованиями в области медицинской генетики и генетики человека. Соискатель, научный

руководитель и научный консультант не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны подходы к анализу дифференциальной экспрессии генов в клетках с хромосомными микроделециями и микродупликациями;

предложена гипотеза, объясняющая общность фенотипов пациентов с реципрокными хромосомными микроделециями и микродупликациями;

доказана эффективность использования комбинированного молекулярно-цитогенетического и молекулярно-генетического методов в диагностике недифференцированных форм умственной отсталости в детском возрасте.

созданы клеточные модели хромосомных заболеваний на основе линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с нарушениями интеллектуального развития;

введены в практику новые методы изучения патогенетического эффекта реципрокных хромосомных aberrаций в регионе 3p26.3, основанные на комбинации технологий клеточного репрограммирования фибробластов пациентов с уникальными CNV и анализа транскриптома нейрональных клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о закономерностях изменения экспрессии генов при реципрокных вариациях в числе копий хромосомных регионов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов молекулярно-цитогенетического, молекулярно-генетического и биоинформатического анализа для интерпретации клинической значимости хромосомных микроделений и микродупликаций;

изложены аргументы, подтверждающие клинический полиморфизм и неполную пенетрантность хромосомных микроделеций и микродупликаций в локусе 3p26.3 при семейных формах умственной отсталости;

раскрыты факты, свидетельствующие о множественных изменениях транскрипционной активности генов, локализованных как в пределах, так и вне региона хромосомных перестроек в субсегменте 3p26.3, затрагивающих единственный ген *CNTN6*;

изучена распространенность вариаций в числе копий хромосомного региона 3p26.3 среди пациентов с недифференцированными формами умственной отсталости, шизофренией и в контрольной выборке здоровых индивидов.

проведена модернизация существующих моделей гено-фенотипических корреляций с учетом реципрокности хромосомных микроделеций и микродупликаций, затрагивающих единственный ген.

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

разработана и внедрена в лечебно-диагностический процесс Медико-генетического центра (Генетической клиники) НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ новая медицинская технология «Алгоритм молекулярно-цитогенетической диагностики микроструктурных хромосомных aberrаций в сегменте 3p26.3 у детей с недифференцированной умственной отсталостью» (акт внедрения № 4 от 10.10.2016 г).

создана стратегия получения культур персонифицированных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с уникальными хромосомными мутациями и их дальнейшей дифференцировки в определенные типы клеток с целью проведения фундаментальных исследований, направленных на расшифровку патогенеза хромосомных болезней.

представлены новые данные о распространенности микроструктурных хромосомных aberrаций у пациентов с нарушениями нервно-психического

развития, которые могут быть использованы при проведении медико-генетического консультирования семей пациентов с хромосомными заболеваниями, а также в образовательном процессе при подготовке студентов, интернов и клинических ординаторов, аспирантов медицинских вузов и слушателей курсов повышения квалификации по специальностям «генетика» и «лабораторная генетика».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических технологий, методов биоинформатической обработки данных, сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о вкладе структурной организации генома человека в возникновение реципрокных хромосомных микродупликаций и микроделеций;

идея базируется на анализе современных теоретических моделей гено-фенотипических корреляций при несбалансированных хромосомных перестройках;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено соответствие экспериментальных данных теоретически ожидаемым моделям транскриптомных изменений при микроделеционных и микродупликационных синдромах;

использованы образцы биологического материала, полученные от пробандов с установленным диагнозом в соответствии с современными диагностическими критериями, и группы лиц, здоровых в отношении изучаемых интеллектуальных нарушений на момент обследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы: в планировании исследования, в определении цели и задач работы, в изучении современных отечественных и зарубежных литературных источников, в получении, характеристике и нейрональной дифференцировке линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в проведении молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, в биоинформатическом анализе и обобщении экспериментальных данных, в подготовке публикаций по теме выполненной работы и представлении полученных результатов на конференциях российского и международного уровня, в написании и оформлении диссертационной работы. Основные экспериментальные результаты настоящего исследования получены автором самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории онтогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (зав. – д.б.н., профессор РАН И.Н. Лебедев), лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (зав. – д.м.н., профессор С.А. Иванова) и Отдела молекулярных механизмов онтогенеза Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (зав. – д.б.н., профессор О.Л. Серов).

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель М.Е. Лопаткина ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 18 октября 2022 г. диссертационный совет принял решение за выполнение актуальной научной задачи по изучению механизмов реализации фенотипических эффектов несбалансированных хромосомных aberrаций присудить Лопаткиной Марии Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН

Пузырёв Валерий Павлович

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.б.н.

Хитринская Ирина Юрьевна

«18» октября 2022 г.

МП

