«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики
и медицинской химии
Российской академии наук



к.х.н. А. В. Казакова

« 15 » июня 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)

(142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д. 1, адрес сайта: https://icp-ras.ru/)

Диссертация «Роль недостаточности белка гамма-синуклеина в нарушении функций нервной системы, связанных с нейродегенерацией» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, обособленном структурном подразделении Институте физиологически активных веществ.

В период подготовки диссертации Суханова Юлия Сергеевна обучалась в аспирантуре и выполняла исследовательскую работу в отделе медицинской и биологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), который в 2022 г. был преобразован в обособленное структурное подразделение ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Соискатель после окончания в 2018 г. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», биологический факультет, по специальности 06.03.01

«Биология» получила квалификацию бакалавра, а в 2020 г. – квалификацию магистра по той же специальности (06.04.01 «Биология»).

В 2021–2025 гг. Ю.С. Суханова обучалась в очной аспирантуре ФИЦ ПХФ и МХ РАН по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки, специальность 1.5.4. Биохимия. Кандидатский экзамен по специальности диссертации 1.5.4. Биохимия сдан 29 мая 2024 г. в ФИЦ ПХФ и МХ РАН. Диплом об окончании аспирантуры выдан ФИЦ ПХФ и МХ РАН 27 июня 2025 г.

Научный руководитель – Кухарский Михаил Сергеевич, доктор биологических наук (специальность 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология), заведующий лабораторией молекулярно-генетических механизмов нейродегенерации отдела медицинской и биологической химии обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

По итогам обсуждения диссертации «Роль недостаточности белка гамма-синуклеина в нарушении функций нервной системы, связанных с нейродегенерацией» на семинаре отдела медицинской и биологической химии обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН принято следующее заключение:

Диссертационная работа Сухановой Юлии Сергеевны посвящена установлению роли γ-синуклеина в функционировании нервной системы и развитии нейродегенеративных процессов на основании экспериментального моделирования нарушения его функций у лабораторных животных и анализа биологических жидкостей пациентов.

Актуальность темы

Синуклеины – высоко консервативные цитозольные белки, участвующие в регуляции синаптической передачи в нервной системе. Семейство состоит из трех гомологичных белков α-, β- и γ-синуклеина. Все три члена семейства в норме широко представлены в нервной системе и имеют перекрывающиеся паттерны экспрессии. Несмотря на сходство в строении трех белков, между ними существуют функциональные различия, которые остаются не до конца понятными. Белок α-синуклеин активно изучается в связи с его вовлеченностью в патогенез нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности он является основным компонентом патологических белковых отложений – телец Леви при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, а также обнаруживается в сенильных бляшках при болезни Альцгеймера. Отложения γ-синуклеина в нервной системе выявляются при боковом амиотрофическом склерозе и деменции с тельцами Леви. Помимо этого, γ-синуклеин связан с опухолевой трансформацией клеток. Для β-синуклеина принято считать, что он не склонен к патогенной агрегации с образованием отложений по причине

отсутствия в его структуре NAC-домена. Однако имеющиеся данные указывают на то, что он может влиять на агрегацию α-синуклеина, подавляя ее, а также, наряду с другими синуклеинами, участвует в регуляции обмена дофамина в синапсах.

Большое значение при изучении функций синуклеинов сыграли мышиные линии с инактивированными (нокаутными) генами, кодирующими данные белки. Первые проведенные исследования показали, что отсутствие синуклеинов не является фатальным для общей жизнедеятельности организма. Однако у нокаутных животных обнаруживались отклонения в функционировании нервной системы, в частности в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии. Постепенное накопление на первый взгляд неявных функциональных дефектов нервной системы является характерным для старения процессом, поэтому незначительные для нервной системы взрослых мышей пагубные последствия потери функций одного или нескольких синуклеинов могут становиться значимыми для стареющих животных. Такой механизм может реализовываться при нейродегенеративных состояниях, характеризующихся истощением функционального пула синуклеинов из-за их интенсивной агрегации и «запирания» в составе патологических включений.

Несмотря на то, что о способности γ-синуклеина агрегировать и участвовать в развитии нейродегенеративных патологий известно уже довольно давно, его функциональное значение для нервной системы в норме остается мало изученным. Помимо участия в регуляции передачи сигналов в синапсах, γ-синуклеин также привлекает внимание как потенциальный биомаркер НДЗ. Повышенное содержание γ-синуклеина в спинномозговой жидкости отмечено у пациентов с болезнью Альцгеймера и Крейцфельда-Якоба, а также в слезной жидкости у пациентов с глаукомой. Однако остается не ясным, как нарушение функций самого γ-синуклеина в центральной нервной системе может влиять на периферические показатели организма и можно ли определить наличие таких нарушений неинвазивными методами.

Новизна и практическая значимость результатов работы

В рамках данной научной работы впервые был подробно описан поведенческий фенотип мышей с нокаутом γ-синуклеина и проведено сравнение с животными нокаутными по двум другим или всем трем членам семейства, а также с животными дикого типа линии C57Bl/6J. Также впервые было обнаружено, что отсутствие γ-синуклеина ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни у мышей. Примечательно, что у нокаутных животных не наблюдалось изменений в уровне синаптических и везикулярных маркеров, а также в количестве дофаминергических нейронов среднего мозга. Это свидетельствует о том, что γ-синуклеин участвует в тонкой физиологической регуляции активности нейронов.

Была доказана возможность регистрации нарушения функций γ-синуклеина с использованием периферических биомаркеров, источником которых может выступать слеза, кровь или физиологические параметры регуляции внутриглазного давления. В целом полученные данные вносят вклад в формирование фундаментальных знаний о роли синуклеинов, и в частности γ-синуклеина, в функционировании нервной системы и их значении в развитии патологических состояний.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Объективность и достоверность полученных результатов обеспечены применением современного научного оборудования, валидированных и актуальных методик, а также подтверждаются соответствием полученных данных результатам, представленным в рецензируемых научных изданиях. Статистический анализ проведен с использованием подходящих методов обработки данных и достаточного количества наблюдений. Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты работы представлены на российских и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов: на ежегодных конференциях молодых ученых ИФАВ РАН (Черноголовка, 2020-2024 гг), «Геномика 21 века – от исследования геномов к генетическим технологиям» (онлайн-конференция, 2021 г), 28th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” (Санкт-Петербург, 2021 г), European Congress of Neuropsychopharmacology (Lisbon, 2021; Vienna, 2022), «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2022 г), Актуальные проблемы биомедицины (Санкт-Петербург, 2022-2023 гг), Synuclein meeting (Leuven, 2022), XIX Международный междисциплинарный конгресс Нейронаука для медицины и психологии (Судак, 2023), ХимБиоSeasons (Калининград, 2025).

Плановый характер работы

Работа выполнялась в соответствии с планами исследовательских работ молодежной лаборатории молекулярно-генетических механизмов нейродегенерации ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (рук. д-р. биол. наук Кухарский М.С.) в рамках государственного задания № FFSG-2024-0023 (регистрационный номер НИОКТР 124111400005-1).

Полнота опубликования результатов и ценность научных работ соискателя ученой степени

Всего по материалам диссертации соискателем в соавторстве опубликовано 4 статьи в иностранных и российских рецензируемых научных журналах, а также 15 тезисов докладов на конференциях разного уровня.

Статьи по результатам работы:

1. Pavlenko T.A., Roman A.Y., Lytkina O.A., Pukaeva N.E., Everett M.W., **Sukhanova I.S.**, Soldatov V.O., Davidova N.G., Chesnokova N.B., Ovchinnikov R.K., Kukharsky M.S. Gamma-Synuclein Dysfunction Causes Autoantibody Formation in Glaucoma Patients and Dysregulation of Intraocular Pressure in Mice // Biomedicines. – 2023. – V. 11, № 1. – P. 60. DOI: 10.3390/biomedicines11010060.
2. Морозова О. А., Краюшкина А. М., **Суханова Ю. С.**, Иванова Т. А., Чапров К. Д. Комплексная оценка влияния белков-синуклеинов на ухудшение моторной функции при возрастных изменениях // Патогенез. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 67–71. DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.67-71.
3. **Sukhanova I.S.**, Chaprov K.D., Morozova O.A., Ovchinnikov R.K., Kukharskaya O.A., Zalevskaya V.N., Yusupova N.M., Lugovskaya A.A., Ninkina N.N., Kukharsky M.S. Distinct Role of γ-Synuclein in the Regulation of Motor Performance and Behavioral Responses in Mice // Biomedicines. – 2026. – V. 14, № 1. – P. 92. DOI: 10.3390/biomedicines14010092.
4. Lysikova E.A., **Sukhanova I.S.**, Ekimova N.V., Korokin M.V., Kukharsky M.S., Buchman V.L. and Ninkina N.N. Presynaptic Functions of α-Synuclein: Regulating Synaptic Vesicle Dynamics and Neurotransmission with Insights into β- and γ-Synucleins (A Narrative Review) // Applied Sciences. – 2026. – V. 16. – № 14. – P. 7222. DOI: 10.3390/app16147222

Все статьи, выполненные в соавторстве, процитированы в диссертации в соответствии с п. 14 критериев «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений. Результаты, описанные в диссертации, являются оригинальными, отсутствуют заимствованные материалы без ссылки на источник заимствования.

В опубликованных материалах достаточно полно изложены основные результаты диссертационного исследования.

Материалы и методы исследования приведены в главе «Материалы и методы исследования».

Статья [1] содержит данные по изучению состава периферических биологических жидкостей пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и животных с нокаутом гена γ-синуклеина и возможности их применения в диагностике НДЗ. Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.3.

Работа [2] содержит результаты исследования моторной активности животных с дефицитом одного, двух или трех генов синуклеинов. Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.1.

В статье [3] описано изменение продолжительности жизни и поведенческий фенотип животных с дефицитом одного, двух или трех генов синуклеинов, а также биохимический анализ синаптических маркеров этих животных. Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.1, 3.2.

В статье [4] обобщены современные представления о функциональной роли синуклеинов, их участии в регуляции синаптической передачи в нервной системе. Приведенные данные изложены в обзоре литературы и использованы при обсуждении полученных результатов.

Ценность научных работ соискателя для биохимии состоит в описании поведенческого фенотипа, ассоциированного с отсутствием γ-синуклеина, характеристике биохимических и физиологических реакций организма при конститутивном нокауте γ-синуклеина и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, что нашло отражение в выводах диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автором лично были проведены все эксперименты по разведению колоний животных, их генотипированию и формированию экспериментальных групп, поведенческое тестирование, биохимический и иммуногистохимический анализ образцов тканей, а также анализ, описание и обсуждение всех полученных результатов. Сбор и биохимический анализ образцов слезной жидкости и крови от пациентов проводился совместно с сотрудниками НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

Публикации по материалам, изложенным в диссертации, выполнены в соавторстве. Для всех статей автором была написана первичная версия и выполнено редактирование окончательного варианта.

Соответствие диссертации научным специальностям и отрасли науки

Диссертация Сухановой Ю. С. на тему: «Роль недостаточности белка гамма-синуклеина в нарушении функций нервной системы, связанных с нейродегенерацией» является завершенной научно-квалификационной работой. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия отрасли «Биологические науки» в пунктах: 11. Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологии. Функциональная и клиническая метаболомика в норме и при патологии; 13. Клиническая биохимия человека и животных; 14. Биохимические основы старения организма.

Решение о рекомендации работы к защите

Диссертация Сухановой Ю. С. на тему: «Роль недостаточности белка гамма-синуклеина в нарушении функций нервной системы, связанных с нейродегенерацией»

соответствует всем критериям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с учетом всех последующих изменений) применительно к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской и биологической химии ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (протокол № 37 от 5 июня 2026 г.). Присутствовало на заседании 27 сотрудников. Результаты голосования: «за» - 27, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Председатель семинара
отдела медицинской и
биологической химии
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН

Академик РАН, доктор хим. наук С.О. Бачурин

Секретарь семинара
отдела медицинской и
биологической химии
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН

канд. биол. наук Н.П. Болтнева