

Заключение диссертационного совета МГУ.03.09
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «27» октября 2020 г. № 2

О присуждении Климович Полине Сергеевне, гражданке Республики Беларусь, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Механизмы участия урокиназной системы в процессах роста и регенерации нервов» по специальности 03.03.04 - «Клеточная биология, цитология, гистология» принята к защите диссертационным советом 17 сентября 2020 года, протокол № 1А.

Соискатель Климович Полина Сергеевна 1992 года рождения в 2015 году окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, в 2018 году окончила очную аспирантуру Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова на факультете фундаментальной медицины.

Соискатель работает лаборантом в научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

– доктор биологических наук, доцент, Рубина Ксения Андреевна, старший научный сотрудник лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

- кандидат биологических наук, Семина Екатерина Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии института экспериментальной кардиологии ФГБУ Научного медицинского исследовательского центра кардиологии МЗ РФ.

Официальные оппоненты:

Исаев Николай Константинович, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии, доцент.

Антипова Татьяна Алексеевна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», отдел фармакогенетики, лаборатория фармакологии нейропротекции, заведующая лабораторией фармакологии нейропротекции.

Дьяконова Варвара Евгеньевна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» Российской академии наук, лаборатория нейробиологии развития, ведущий научный сотрудник.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, из них 6 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология»:

1. Semina E.V., Rubina K.A., Sysoeva V.Yu., Rysenkova, K.D., **Klimovich, P.S.**, Plekhanova, O.S., Tkachuk V.A. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching // *European Journal of Cell Biology*. — 2016. — Vol. 95, no. 9. — P. 295–310. IF (WoS) = 3,024.
2. **Klimovich, P.S.**, Semina E. V., Karagyaur M. N., Rysenkova K. D., Sysoeva V. Yu, Mironov N. A., Sagaradze G. D., Az'muko A. A., Popov V. S., Rubina K. A., Tkachuk V. A. Urokinase receptor regulates nerve regeneration through its interaction with $\alpha 5\beta 1$ integrin // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2020 – Vol 125, no.1 – P. 1–20. IF (WoS) = 3.743.
3. **Климович П. С.**, Семина Е. В. Механизмы участия урокиназного рецептора в направленном росте аксонов // *Молекулярная биология*. — 2020. — Т. 54, № 1. — С. 1–11. IF (РИНЦ) = 0,977
4. **Klimovich, P.S.**, Rubina K.A., Sysoeva V.Yu., Semina E.V. Three-dimensional model of dorsal root ganglion explant as a method of studying neurotrophic factors in regenerative medicine // *Biomedicines*. — 2020. — Vol. 8, no. 49 — P. 1–14. IF (WoS) = 3,6.
5. Karagyaur M.N., Rostovtseva A., Semina E.V., **Klimovich P.S.**, Balabanyan V. Yu., Makarevich P.I., Popov V.S., Stambolsky D.V., Tkachuk V.A. A bicistronic plasmid encoding brain-derived neurotrophic factor and urokinase plasminogen activator stimulates peripheral nerve regeneration after injury // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2020. — Vol. 372, no. 3. – P. 248-255. IF (WoS) = 3.867.
6. Semina E. V., Rubina K. A., Shmakova A. A., Rysenkova K. D., **Klimovich P. S.**, Aleksandrushkina N. A., Sysoeva V. Yu., Karagyaur M. N., Tkachuk V. A. Downregulation of

uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma // *Journal of Cellular Physiology* — 2020. — Vol. 1 — P. 1–19. IF (WoS) = 4.522.

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области регенерации нервной ткани, клеточной биологии, а также наличием публикаций в соответствующей сфере исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований показана роль компонентов урокиназной системы в регенерации периферического нерва. Используя метод травматического пережатия нерва и 3D модель спинального ганглия, автор убедительно демонстрирует необходимость урокиназного рецептора для роста аксонов и восстановления травмированного нерва. Получение клеточной линии Neuro2A с разным уровнем экспрессии урокиназного рецептора позволило автору показать механизм стимулирующего влияния урокиназного рецептора на регенерацию. А именно, урокиназный рецептор индуцирует сборку комплекса $\alpha 5\beta 1$ -интегринов на плазматической мембране клеток, что в свою очередь стимулирует нейритогенез.

В работе автор впервые демонстрирует хемотактические свойства растворимой формы урокиназного рецептора в направленном росте нейритов при регенерации. На модели эксплантной культуры спинального ганглия показано, что секретируемая растворимая форма урокиназного рецептора связывается с рецептором хемокинов FPRL1 на мембране растущих нейритов и приводит к удлинению последних. В рамках работы разработан новый авторский метод оценки влияния градиента секретируемых клетками веществ на направленный рост нейритов. Диссертационная работа имеет важное значение в понимании процессов восстановления травмированных нервов и нейритогенезе, а также представляет интерес для решения практических задач регенеративной медицины, поскольку открывает новые мишени для разработки стратегий терапии поврежденных нервов.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Урокиназная система стимулирует рост аксонов и регулирует траекторию их роста только при экспрессии uPAR.
2. Нокаут урокиназного рецептора приводит к задержке в регенерации периферических нервов у мыши и нарушает нейритогенез в клетках Neuro2A.
3. При нокауте урокиназы повышается экспрессия урокиназного рецептора в периферических нервах у мыши.
4. При травме периферических нервов повышаются экспрессии урокиназного рецептора, $\alpha 5\beta 1$ -интегринов и их солокализация.
5. Взаимодействие uPAR и $\alpha 5\beta 1$ -интегринов стимулирует нейритогенез.
6. Растворимая форма suPAR, взаимодействуя с рецептором FPRL1, является хемоаттрактаном для растущих нейритов.

На заседании 27 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Климович П. С. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 8 докторов наук по специальности 03.03.04 - «Клеточная биология, цитология, гистология», участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета

д.б.н., профессор _____ _Голиченков В.А.

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.б.н., доцент _____ Калистратова Е.Н.

28.10.2020 г.