

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.101.01 НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ
ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 09 декабря 2024, протокол № 11

О присуждении Кузнецову Виктору Петровичу,
Гражданину Российской Федерации,
Ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Генерация эндогенного электрического потенциала в новой модельной системе» по специальности 1.5.8. — Математическая биология, биоинформатика, принята к защите 8 октября 2024 года, протокол №8, диссертационным советом 24.1.101.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д.19 стр. 1, приказ о создании №978/нк от 16 декабря 2013 года, номер изменен приказом № 561/нк от 03 июня 2021 года).

Соискатель Кузнецов Виктор Петрович, гражданин Российской Федерации, 1991 года рождения, в 2014 году окончил факультет Биоинженерии и биоинформатики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова по специальности «Биоинженерия и биоинформатика». В том же году окончил программу научно-

образовательного центра по нанотехнологиям Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова по специальности «Нанобиоматериалы и нанобиотехнологии». В 2018 году окончил аспирантуру факультета Биоинженерии и биоинформатики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова по специальности 06.06.01 Биологические науки. С 2015 года по настоящее время соискатель работает в должности младшего научного сотрудника Лаборатории №12 ФГБУН Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН. Работал в должности ведущего инженера, Лаборатории систематик и эволюции паразитов центра паразитологии ФГБУН Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН (с 05.2019 по 12.2019; с 03.2020 по 12.2021; с 03.2022 по 12.2022).

Диссертация выполнена в Лаборатории №12 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук.

Научный руководитель - Панчин Юрий Валентинович, доктор биологических наук, заведующий Лабораторией №12 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой компетентностью в области электрофизиологии, математического моделирования и математического анализа нейробиологических данных, соответствием научных интересов тематике диссертации, а также тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ, посвященных смежным тематикам исследования.

Официальные оппоненты:

Дунин-Барковский Виталий Львович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий отделом нейроинформатики Центра оптико-нейронных технологий в Федеральном государственном учреждении Федеральном научном центре Научно-исследовательском институте системных исследований Российской академии наук, г. Москва,

Дьяконова Варвара Евгеньевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейробиологии развития в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, г. Москва,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии Российской академии наук дала **положительное заключение**, подписанное доктором биологических наук, профессором, академиком РАН Балабаном Павлом Милославовичем, руководителем лаборатории клеточной нейробиологии обучения ФГБУН ИВНД и НФ РАН, и утвержденное 17 октября. В заключении содержится **ряд вопросов и замечаний**:

1. В главе 3 автор проводит моделирование дефекационной моторной программы энтероцитов и строит предположения о возможной ионной и канальной природе ритма. Нам кажется, работа могла бы значительно выиграть, если бы автор попытался проверить свои теоретические построения экспериментами с растворами с изменённым ионным составом и воздействием селективных блокаторов каналов (если известные для других животных блокаторы работают и на нематодах).

2. Обсуждая один из возможных механизмов генерации кальциевых волн в кишечных клетках, автор пишет: «по каналам утечки из-за возникшей разницы потенциала происходит вход ионов Ca^{2+} .» Обычно, каналами утечки называют селективные калиевые каналы, и тогда непонятно, как по ним может происходить вход ионов кальция. Возможно, в кишечных клетках нематод селективность каких-то из 46 типов этих каналов позволяет вход двухвалентных ионов, однако это не отражено в литобзоре и обсуждении.
3. Автор считает, что: «выброс протонов как сигнальной молекулы не имеет аналогов в нейронных синапсах», что неверно, так как протоны в роли нейротрансмиттера достаточно хорошо известны, см. обзор Uchitel et al., 2019 (DOI: 10.1002/syn.22120).
4. В главе 6 автор сравнивает механизмы сигнализации энтероцитов с таковыми у нейронов, а в легенде к рисунку 25 даже называет химические связи энтероцитов с нейронами и мышцами синапсами. Такая терминология не кажется нам оправданной — классический химический синапс между нейронами и нейронами и мышцами имеет определённую морфологическую ультраструктуру, которой, по крайней мере пока, не показано на энтероцитах. Это, а также длительная временная шкала химического взаимодействия энтероцитов с другими клетками заставляет усомниться в правильности применения термина «синапс» в данном случае. Возможно, данный вид химической сигнализации стоит сравнивать с эндокринными взаимодействиями, у которых также нет специфической морфологической структуры; динамика энтероцитарной сигнализации также опосредована скоростью диффузии и скорее в диапазоне гормонов (минуты), чем нейротрансмиттеров (миллисекунды).
5. Замечания редакторского и стилистического характера.

Несмотря на замечания, **в отзыве содержится высокая оценка научного уровня выполненной работы и отмечено, что** «Эти замечания являются дискуссионными и не снижают общую высокую оценку диссертации». В заключении отзыва указано, что «Диссертационная работа Кузнецова Виктора Петровича на тему «Генерация эндогенного электрического потенциала в новой модельной системе» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены новые данные, совокупность которых можно квалифицировать как значительное научное достижение в области математической биологии и биоинформатики возбудимых тканей. По актуальности, достоверности и новизне результатов, опубликованных в рейтинговых международных журналах, степени обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Кузнецов Виктор Петрович несомненно достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 — математическая биология, биоинформатика.

Диссертационная работа Кузнецова Виктора Петровича соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 — математическая биология, биоинформатика.»

В отзыве оппонента Дунин-Барковского Виталия Львовича, доктора

физико-математических наук, профессора, заведующего отделом нейроинформатики Центра оптико-нейронных технологий Федерального государственного учреждения Федерального научного центра Научно-исследовательского института системных исследований Российской академии наук, давшего высокую оценку работе и рекомендовавшего диссертацию к защите, **отмечается ряд недостатков:**

1. Утверждается, что измеряется сопротивление мембраны, в то время как реально измеряется входное сопротивление клетки.
2. Предлагаемые потенциальные участники дефекационной моторной программы напрашиваются на наличие экспериментальной проверки опытами с различными фармакологическими агентами, блокаторами и активаторами каналов, а также опытами с измененной концентрацией ионов внеклеточного раствора.
3. В соответствии с современными биофизическими стандартами, предложенная в работе функциональная модель должна быть трансформирована в биофизическую (в частности, математическую) модель наблюдаемых явлений, что может обеспечить более глубокий анализ исследуемых процессов.
4. Замечания редакторского и стилистического характера.

В отзыве отмечено, что «Отмеченные недостатки, несмотря на их наличие, не влияют на высокое качество проведённого исследования и не оказывают влияния на ключевые результаты, подробно описанные в ходе работы. Полученные данные демонстрируют оригинальность, высокую степень научной новизны и значительную практическую ценность, что подчёркивает важность выполненной работы. Все эти аспекты свидетельствуют о том, что соискатель сформировался как зрелый и компетентный исследователь, способный самостоятельно формулировать научные гипотезы, разрабатывать эффективные подходы к их проверке и решать сложные задачи в области электрофизиологии, биоинформатики и

математических методов в биологии.». **В заключении отзыва указано,** что «Диссертация Кузнецова Виктора Петровича полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с учётом изменений, внесённых постановлениями №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.). Таким образом, Кузнецов Виктор Петрович заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика».

В отзыве оппонента Дьяконовой Варвары Евгеньевны, доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории нейробиологии развития в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, давшей высокую оценку работе и рекомендовавшей диссертацию к защите, **имеется ряд небольших замечаний и вопросов:**

1. Стр. 103 «Нейроны обмениваются информацией друг с другом и с другими клетками организма через синапсы, которые бывают двух типов: химические и электрические» здесь автор существенно ограничил типы межнейрональной коммуникации. На этом фоне экстрасинаптическая коммуникация клеток кишечника представляется отличием от нейрональной коммуникации, что неверно. Экстрасинаптическая коммуникация есть и у нейронов, в частности у *C. elegans*.
2. Там же «Механизмы передачи сигналов от клеток кишечника к другим клеткам в нематодах можно сравнивать с синаптическими функциями нейронов». Почему же они синаптические, если речь

идет как раз об экстрасинаптической, объемной секреции, которая есть и у нейронов, и у клеток кишечника? Способность обмениваться химическими сигналами, в том числе и нейротрансмиттерами, найдена у многих клеток, в этом смысле и исключительность нейронов, и уподобление энтероцитов по этому признаку нейронам кажется преувеличением. С нейронами и другими быстрополяризующимися клетками их больше роднит именно электрогенез, а не химическая коммуникация.

3. Рисунок 11. Очевидно, что разброс на восходящей стороне потенциала больше, чем на нисходящей. Можно дать этому явлению объяснение? Механизмы, отвечающие за начало генерации спайка более лабильны, чем процессы его прерывающие?
4. В чем может быть биологический смысл строить дефекационный ритм на гиперполяризации клеток? Можно ли его сделать на традиционной деполяризации? Это случайность, подхваченная механизмами самосборки в эволюции? Или дает какие-то преимущества? В чем они могут быть?
5. Замечания редакторского и стилистического характера.

В отзыве сказано, что «Указанные замечания не умаляют значимости этого выдающегося диссертационного исследования». **В заключении указано,** что «Диссертация Кузнецова Виктора Петровича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.). Таким образом, соискатель Кузнецов Виктор Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата

биологических наук по 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика».

Соискатель имеет 7 статей в международных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК по теме диссертации, общим объемом 70 страниц. Кроме того, соискателем опубликованы 9 тезисов по теме диссертации в материалах международных конференций.

Статьи по теме диссертации:

1. **Kuznetsov V.P.**, Slivko-Koltchik G.A., Voronov D.A., Panchin Y. V. Electrophysiology of the rhythmic defecation program in nematode *Heterorhabditis megidis*. // Scientific Reports. - 2017. - 7(1), 17834. doi.org/10.1038/S41598-017-18118-Y
2. Slivko-Koltchik G.A., **Kuznetsov V.P.**, Panchin Y. V. Are there gap junctions without connexins or pannexins? // BMC Evol Biol. - 2019. - 19 (Suppl 1), 46. doi.org/10.1186/S12862-019-1369-4
3. **Kuznetsov V.P.**, Slivko-Koltchik G.A., Popova L.B., Panchin Y. V. Gap junctions in nematodes. // Russ J Nematol. – 2016. – 24(1):1–16. doi:10.24412/cl-17707671
4. Slivko-Koltchik G.A., **Kuznetsov V.P.**, Voronov D.A., Panchin Y. V. Cyclic electrical activity in the intestine of marine nematode *Enoplus brevis*. // Russ J Nematol. – 2018. - 26(1):71–76. doi.org/10.24411/0869-6918-2018-10006
5. Slivko-Koltchik G.A., **Kuznetsov V.P.**, Mikhailov K.V., Voronov D.A., Panchin Y.V. Comparative analysis of nematode defaecation motor program. // Russ J Nematol. – 2018. - 26(2):115–122. doi.org/10.24411/0869-6918-2018-10011
6. **Kuznetsov V.P.**, Slivko-Koltchik G.A., Isaev S.V., Voronov D.A., Panchin Y. V. Ion channels of the intestinal hyperpolarising action potential in

nematodes. // Russ J Nematol. - 2019. – 27(2):69–81. doi.org/10.24411/0869-6918-2019-10008

7. **Kuznetsov V.P.**, Slivko-Koltchik G.A., Drozd J.G., Panchin Y. V. Nematode midgut – the unique multifunctional body unit. // Russ J Nematol. – 2020. – 28(2):113–122. doi.org/10.24411/0869-6918-2020-10012

На автореферат поступили положительные отзывы

В отзыве на автореферат Спиридонова Сергея Эдуардовича, доктора биологических наук, и.о. директора Центра паразитологии – филиала Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН **указано, что** «Таким образом, по методическому уровню проведенного исследований, и в том числе применению целого комплекса самых разных подходов, важности установленных новых фактов, своему теоретическому и практическому значению, диссертационная работа В.П. Кузнецова «Генерация эндогенного электрического потенциала в новой модельной системе» соответствует требованиям "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Виктор Петрович Кузнецов, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук».

В отзыве на автореферат Поповой Людмилы Борисовны, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника отдела мат. методов в биологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ, **указано, что** «Диссертация представляет собой оригинальное, целостное и завершенное исследование с достаточным уровнем научной новизны. У меня нет критических замечаний по автореферату. На основании автореферата и опубликованных работ нахожу квалификацию В. П. Кузнецова

соответствующей степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 — математическая биология, биоинформатика».

В отзыве на автореферат Ольшанского Владимира Менделевича, доктора физико-математических наук, старшего научного сотрудника лаборатории поведения низших позвоночных Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН указано, что «Диссертационная работа написана ясным языком. Основные положения опубликованы в рецензируемых журналах, автор продемонстрировал знание общей ситуации в области решаемых им проблем, широкий спектр навыков самостоятельной исследовательской работы. Диссертационная работа В.П. Кузнецова «Генерация эндогенного электрического потенциала в новой модельной системе» соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Виктор Петрович Кузнецов, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые показано:

- новый тип ритмического гиперполяризационного электрического потенциала в клетках кишечника нематоды;
- сходство и обратную полярность изменений мембранного потенциала в энтероцитах нематод с классическим потенциалом возбудимых клеток;
- как потенциал-зависимое устройство механизма генерации электрической активности в клетках кишечника нематоды,

основанное на работе потенциал-зависимых ионных каналов, так и наличие потенциал-независимого аспекта;

- наличие общих черт исследуемой дефекационной моторной программы у различных групп нематод и общего эволюционного предка;
- сходство механизмов генерации и передачи электрического сигнала энтероцитов нематод и клеток классических возбудимых тканей.

-

Разработаны методы:

- исследования и анализа электрофизиологических механизмов ритмических изменений мембранного потенциала энтероцитов у нематод;
- создания простейшей модели совместной работы ионных каналов в энтероцитах нематод и предсказания мембранных белков, участвующих в механизме генерации и распространения изменений мембранного потенциала.

-

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что оно расширяет определение возбудимой ткани, ранее не включавшее в себя возможность энтодермальных клеток генерировать потенциалы действия. Результаты, представленные в работе, представляют интерес с точки зрения эволюции и указывают, что наблюдаемая механизм характерен не только для отряда Рабдитиды, но и для всего филума Нематоды.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что исследования свойств мембранных белков в генерации и распространении электрического сигнала в клетках важны для понимания работы нервной, сердечно-сосудистой и других систем возбудимых тканей, в том числе у человека. А разработанные методы

могут быть впоследствии адаптированы как для создания способов борьбы с нематодами, так и использования нематод в качестве естественного способа борьбы с вредителями.

Свидетельства достоверности результатов исследования:

Результаты, полученные в работе, согласуются с данными, представленными в литературе. Достоверность результатов, научных положений и выводов не вызывает сомнений ввиду большого объема экспериментальных данных, корректно выбранных методов анализа, включая статистические методы.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследований, участии в постановке задач, теоретической разработке и практической реализации методов, анализе данных и написании статей. Результаты, описанные в диссертации, получены автором самостоятельно. В диссертации решены задачи, имеющие значение для развития исследований, направленных на дальнейшее изучение молекулярных и биофизических механизмов ритмических процессов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности «1.5.8. - Математическая биология, биоинформатика».

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенное научное исследование. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20

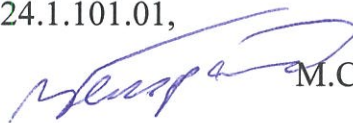
марта, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

На заседании 9 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Кузнецову Виктору Петровичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 — математическая биология, биоинформатика.

При проведении тайного голосования из 15 человек, входящих в состав диссертационный совет, в заседании участвовало 10 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации. Проголосовали: за — 10, против — 0, недействительных бюллетеней — 0.

Председатель диссертационного совета 24.1.101.01,

доктор биологических наук, профессор



М.С. Гельфанд

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.101.01,

доктор биологических наук



О.В. Казенников

9 декабря 2024 г.

