

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Маланхановой Туяны Баировны**
«Создание и характеристика клеточной болезни Хантингтона»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности **03.03.04-клеточная биология, цитология,**
гистология.

Необходимо отметить, что несомненной заслугой Т.Б. Маланхановой, является создание системы для внесения мутации, обуславливающей болезнь Хантингтона. Автору удалось охарактеризовать свойства полученных из мутантных линий эмбриональных фибробластов ИПС клеток, экспрессирующих основные маркеры плюрипотентности и дифференцирующихся в клетки производные экто-энто и мезодермы, т.е. трех зародышевых листков. Необходимо подчеркнуть, что алгоритм создания данной модели может быть использован не только для продолжения исследований другими авторами болезни Хантингтона, но и специалистами для получения моделей других наследственных заболеваний человека.

Таким образом, в результате очень сложных и весьма трудоемких исследований была создана система на основе CRISPR/Cas9 и гомологичной рекомбинация для внесения мутации обуславливающей болезнь

Харрингтона, были получены 23 линии эмбриональных фибробластов, в двух из которых была найдена экспрессия белка, свойственная болезни Харрингтона, из клеток которых и были созданы ИПСК.

Так как болезнь Харрингтона является нейродегенеративным наследственным заболеванием, то особый интерес представляет сравнительный анализ полученных в результате направленной дифференцировки ИПСК нейронов стриатума с мутацией в гене HTT по сравнению с контролем. «Мутантные нейроны» не только экспрессировали основные маркеры дифференцированных нейронов стриатума, но и соответствовали патологическому фенотипу клеток при болезни Харрингтона. Электронно-микроскопический анализ позволил автору выявить не известные ранее ультраструктурные особенности нейронов при данной патологии.

Определенная часть работы диссертанта была посвящена изучению развития «нейральных розеток» при культивировании эмбрионидных телец в условиях *in vitro*, что играет важную роль для познания закономерностей начальных этапов нейrogenеза в нормальных и патологических условиях. Известно, что так называемые «нейральные розетки» выявляются после трансплантации фрагментов эмбрионального мозга в мозг (В.И. Гусихина с соавт., 1988), а также в спонтанных (L. Stevens, 1979; П.А. Дыбан, 1981) и экспериментальных (П.А. Дыбан, 1979, 1987) тератомах, в том числе при росте и последующей дифференцировке ЭСК и ИПСК как *in vivo*, так и *in vitro*. В дальнейшем структуры эти исчезают, так как в процессе дифференцировки клеток нейроэктодермы формируются нейроны, хотя в случае с мутантными мышами LT/Sv и LTSv VJ в спонтанной тератоме яичников нарушаются механизмы развития и происходит асинхрония: тератомы старых животных наряду с дефинитивными нейронами содержат нейроэктодерму в виде «нейральных розеток» (П.А. Дыбан, 1981). Таким образом, несомненным достоинством диссертационной работы Туяны

Баировны Маланхановой является то, что при моделировании болезни Харрингтона автор получила очень важные и интересные данные о развитии ИПС клеток при культивировании эмбрионидных телец *in vitro*, а именно о принципиальных отличиях биологии «нейральных розеток» мутантных линий по сравнению с контролем, что может быть весьма важным для познания механизмов развития данной патологии. Автор делает весьма важное заключение о том, что нарушение эффективности формирования «нейральных розеток» обусловлено мутациями.

Выводы Т.Б. Маланхановой, сделанные на основе хорошо спланированных экспериментов на большом материале с использованием разнообразных современных методик не вызывают сомнений.

Диссертант Т.Б. Маланханова является соавтором 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ.

В заключение необходимо отметить, что создание алгоритма клеточной модели болезни Харрингтона, который может быть использован для моделирования других наследственных заболеваний, а также полученные данные об особенностях развития нейроэктодермы («розетки») и ее дифференцировки, наряду с полученными автором новыми данными об ультраструктурных особенностях дефинитивных клеток стриатума, характеризующих модус дифференцировки нейральных производных на разных этапах становления данной патологии, открывает новые перспективы для специалистов в области клеточной биологии цитологии, гистологии и молекулярной генетики.

Работа Маланхановой Т.Б. является законченным научно-квалификационным исследованием, отличающимся новизной и имеющим практическую ценность. Диссертация Маланхановой Туяны Баировны «Создание и характеристика клеточной модели болезни Хангтингтона» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Ведущий научный сотрудник Отдела молекулярной генетики
ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины», доктор медицинских наук
по специальности 03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология

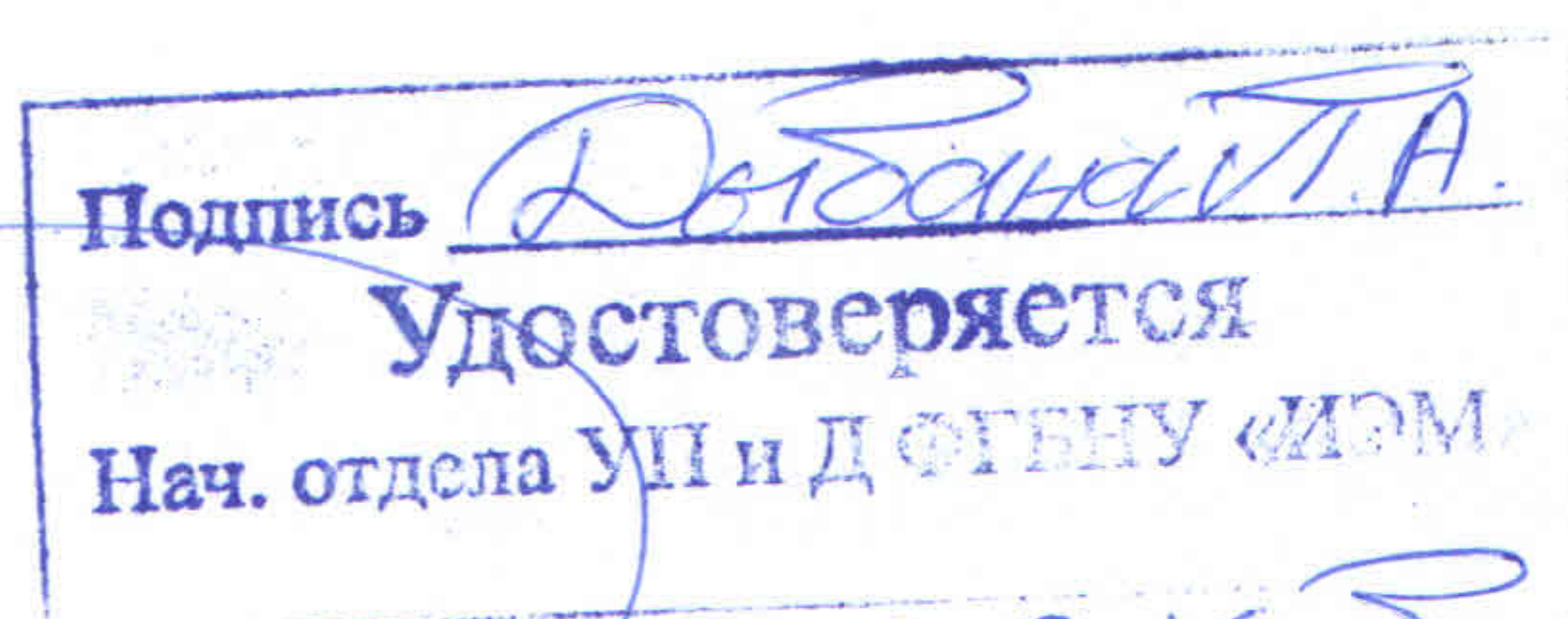
 (П.А. Дыбан)

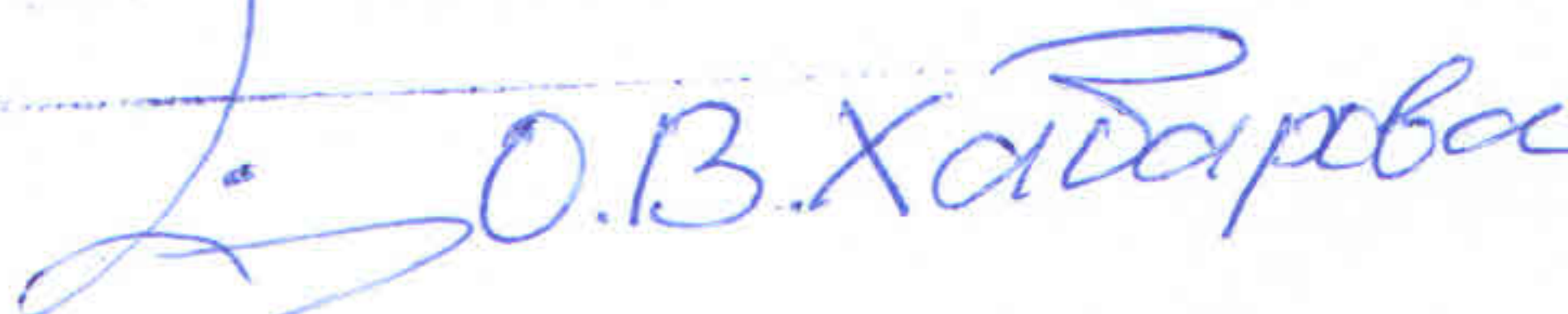
На обработку персональных данных согласен

 (П.А. Дыбан)

Данные об авторе отзыва: Дыбан Павел Андреевич-доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12, тел. 8(812) 234-68-68. E-mail: pavandy@mail.ru

29.01.2020





вх 2171/89
11.02.2020