

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации А.А. Немудрого «Исправление мутации в гене аргинин-вазопрессина крыс линии Brattleboro *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика**

Последнее десятилетие ознаменовалось рядом ярких открытий и технологических «прорывов» в клеточной и молекулярной биологии, значительно расширяющих возможности создания модельных систем для оценки патогенеза наследственных болезней человека и разработки новых подходов к лечению. В числе наиболее значимых открытий в этом ряду следует, в первую очередь, назвать технологию клеточного репрограммирования (получение из соматических клеток индуцированных плюрипотентных стволовых клеток – ИПСК) и редактирование генома с использованием нуклеазной системы CRISPR/Cas9. Их комбинированное использование поднимает на качественно новый уровень потенциал современной молекулярной медицины, однако реальное внедрение указанных технологий в клинику требует большой предварительной работы, связанной с решением вопросов безопасности, эффективности и воспроизводимости получаемых результатов. Поэтому актуальность диссертационной работы А.А. Немудрого, посвященной созданию модельной системы для осуществления гомологичной рекомбинации и исправления мутации в локусе гена аргинин-вазопрессина на клетках крыс линии Brattleboro, не вызывает сомнений.

Автором успешно созданы набор генетических конструкций, экспрессирующих элементы системы CRISPR/Cas9, и донорная конструкция, обеспечивающие возможность осуществления гомологичной рекомбинации в гене *Avp* (данный ген ассоциирован с развитием аутосомно-рецессивной формы несахарного диабета). Реализована стратегия селективного внесения двуцепочечных разрывов в целевой ген без вмешательства в паралогичный ген окситоцина, проведена коррекция мутации и проанализированы причины и механизмы снижения эффективности гомологичной рекомбинации, что имеет большое значение для дальнейшего применения созданной модельной системы на практике. Проведенное исследование создает предпосылки для моделирования на крысах линии Brattleboro типовых подходов клеточной терапии ряда

нейрон-специфичных форм нейродегенеративной патологии (болезни Паркинсона, Гентингтона, Альцгеймера и др.).

Помимо самого современного методического уровня представленной диссертации, следует также отметить высокий уровень публикаций автора по итогам исследования, включая статьи в таких журналах как Stem Cell Development, Acta Naturae и др.

Существенных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Немудрого Артема Александровича «Исправление мутации в гене аргинин-вазопрессина крыс линии Brattleboro *in vitro*» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Немудрый Артем Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Зам. директора по научной работе,

зав. отделом исследований мозга

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН)

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

С.Н. Иллариошкин

Даю согласие на сбор, обработку

и хранение персональных данных

С.Н. Иллариошкин

Адрес: Москва, 125367, Волоколамское ш., д. 80

Тел.: 8-495-490-20-43

Эл. почта: [snillario@gmail.com](mailto:snillario@gmail.com)

Подпись заместителя директора ФГБНУ НЦН по научной работе, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Сергея Николаевича Иллариошкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН  
кандидат мед. наук



А.Н. Евдокименко

14.09.2017