

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации Устьянцевой Елизаветы Ивановны на тему: «Создание и функциональный анализ клеточной модели бокового амиотрофического склероза с помощью генетически-кодируемых биосенсоров», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность диссертационной работы Устьянцевой Е.И. обусловлена прежде всего тем, что боковой амиотрофический склероз (БАС, болезнь Лу Герига) на сегодняшний день является неизбежно фатальным заболеванием, вызванным прогрессирующей дегенерацией мотонейронов ЦНС и отсутствием эффективных методов терапии. Мутации в гене *SOD1* ассоциированы с 20% семейных (наследуемых) случаев БАС и ведут к быстрому развитию клинической картины в течение 1-3 лет, что естественным образом актуализирует потребность в создании новых этиотропных методов лечения, направленных непосредственно на генетическую причину заболевания.

Работа Устьянцевой Е.И. как раз и является успешной попыткой транслировать потенциал интенсивно развивающихся технологий геномного редактирования и генетически-кодируемых биосенсоров на этапе создания модели БАС. Следовательно, научная новизна работы Устьянцевой Е. И. не вызывает сомнений. В последовательной серии экспериментов и с использованием современного арсенала методик геномного редактирования автором проведена кропотливая работа по созданию с помощью системы CRISPR/Cas9 в культурах индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здоровых доноров однонуклеотидных замен в гене *SOD1*, воспроизводящих генетический статус при БАС, и получению ИПСК путем репрограммирования мононуклеаров периферической крови пациента с БАС. В конечном итоге автор получил изогенные (с одинаковым генетическим фоном) линии ИПСК и сформировал единую модельную систему, изучение которой с помощью биосенсоров пероксида водорода, встроенных в *safe harbour* геномные локусы, позволило оценить вклад разных мутаций в патогенезе БАС. Автор показала эффективность системы биосенсинга даже при наличии единственной копии биосенсора, интегрированной в геном. Полученная клеточная модель была использована автором в том числе для оценки влияния окислительного стресса, являющегося маркером нейродегенерации.

Значимость настоящего исследования для практики заключается в создании гибкой модельной системы, которая может быть эффективно использована как для изучения генетически обусловленных форм БАС, так и для скрининга потенциальных лекарственных препаратов. Возможности модельной системы могут быть расширены путем добавления других мутаций или биосенсоров.

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом исследований, а также использованием современных статистических методов для обработки полученных данных. Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации. Представленные данные отражают выполнение поставленных исследователем цели и задач, выводы логично сформулированы из полученных результатов.

Материалы диссертации апробированы на семи международных научных конференциях, автором опубликовано четыре печатных работы в рецензируемых зарубежных журналах и одна глава коллективной монографии.

Материалы, включенные в автореферат, позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Устьянцевой Е.И. актуальна, выполнена на достаточно высоком методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача создания клеточной модельной системы БАС на основе ИПСК с возможностью эффективного биосенсинга оксидативного стресса и фармакологического тестирования.

Диссертация Устьянцевой Е.И. по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Коваленко Людмила Васильевна

д.м.н. профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и общей патологии БУ ВО Сургутский государственный университет (628416, ХМАО-Югра, г. Сургут, пр-т Ленина, 1)

Эл. почта: kovalenko_lv@surgu.ru

Служебный телефон: 8-8462-763-059

Ученый секретарь Ученого совета,
д.дисп., н., Соколов



В.В. Кореева