

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сульдиной Любови Александровны на тему: «Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом CAG повторов в гене *HTT*, полученных от пациентов с болезнью Хантингтона или в результате генетической модификации», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. - клеточная биология

Болезнь Хантингтона (БГ) - редкое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся непроизвольными движениями в мышечной ткани, поведенческими и психическими нарушениями, приводящими к развитию деменции. Средний возраст появления симптомов составляет 30-50 лет. Классическим признаком развития заболевания являются хорея, постепенно распространяющаяся на все мышцы, резкое замедление психомоторных процессов и снижение когнитивных функций у пациентов. Болезнь Хантингтона представляет собой аутомно-доминантное наследственное заболевание, которое возникает вследствие удлинения CAG-повторов (36 и более) на коротком плече хромосомы 4p16.3 гена белка хантингина. Токсическое усиление функции мутантного белка сопровождается клеточной дегенерацией средних шипиковых нейронов полосатого тела. При этом возраст, в котором происходит манифестация заболевания, пропорционально коррелирует с длиной CAG - повторов. Так, редкая форма БГ с ранним началом, известная как ювенильная, при которой длина полиглутаминовых повторов составляет >60 CAG, может проявляться у лиц в возрасте до 20 лет.

В настоящее время для подтверждения (исключения) заболевания у развивающегося плода крайне важная роль отводится пренатальной диагностике, которая осуществляется путем биопсии ворсин хориона или амниоцентеза, а также проверка эмбрионов перед имплантацией при ЭКО. Однако, невозможность проведения такого скрининга с последующей манифестацией заболевания требуют поиска новых подходов к решению данной проблемы. Современными моделями, которые на ультраструктурном уровне позволяют идентифицировать изменения, происходящие в средних шипиковых нейронах, являются не только пациент-специфичные, но и созданные генетически модифицированные клеточные культуры со встройкой большого количества CAG – повторов в ген *HTT*. Такие культуры оказываются крайне важными моделями и по причине того, что биологические различия в строении головного мозга человека и лабораторных грызунов не позволяют в полной мере использовать мозг последних для моделирования нейродегенеративных заболеваний человека.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационного исследования, изложен в традиционном стиле и отвечает всем требованиям к оформлению. Цели и задачи соответствуют тематике диссертационной работы. Методы исследования и статистической обработки полученных данных являются современными и способствуют решению поставленных задач.

Анализ содержания автореферата показал, что диссертационное исследование выстроено логично и корректно. На ультраструктурном уровне автором убедительно показано, что увеличение числа CAG - повторов в гене *HTT* приводит к сходным морфологическим нарушениям в различных типах клеток (как пациент-специфических, так и генетически модифицированных). Эти изменения затрагивают наиболее важные клеточные системы – митохондрии, аутолизосомы и ЭПР и нередко сопровождаются гибелью нейронов. Отмечено, что уменьшение количества шипиков на дендритах нейронов находится в обратной зависимости от показателя числа CAG – повторов и приводит к нарушению синаптической передачи.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам. Практическая значимость выполненного исследования несомненна. Оно открывает широкие перспективы к разработке лекарственных препаратов, в основе действия которых лежит ингибирующий

эффект на депо-зависимые кальциевые каналы. Это может помочь остановить патологические изменения в нейронах стриатума и предотвратить развитие в них необратимых морфологических нарушений.


Положения диссертации, изложенные в автореферате, полностью отражают суть выполненных исследований и опубликованы в 6 работах (журналы из списка ВАК, индексируются в международных базах данных Web of Science и Scopus). Результаты диссертации доложены на научных конференциях регионального, всероссийского и международного уровня.

Заключение: проведенный анализ автореферата позволил заключить, что диссертационная работа Сульдиной Любови Александровны «Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом САG повторов в гене *HTT*, полученных от пациентов с болезнью Хантингтона или в результате генетической модификации», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельным научным трудом, выполненным по актуальной проблеме клеточной биологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 - клеточная биология.

к.б.н., доцент кафедры гистологии,
эмбриологии и цитологии
им. проф. М.Я. Субботина
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный Проспект, 52;
тел. 8-913-466-75-53;
e-mail: anna.dubinina05@gmail.com


Дубинина Наталья Николаевна



ФГБОУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК 
« 16 » октября 2023 г.