

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сульдиной Любови Александровны на тему:  
«Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом САС 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 (БХ) - это наследственное нейродегенеративное заболевание, которое приводит к прогрессирующим нарушениям движений, психическим расстройствам и когнитивным дефицитам. БХ вызывается мутацией гена *HTT* (*huntingtin*), который находится на 4-й хромосоме. Удлинение тракта СAG повторов в этом гене приводит к образованию аномального белка хантинтина, который накапливается в нервных клетках и вызывает их гибель. Лечение направлено на облегчение симптомов и поддержание качества жизни пациента. Для исследования механизмов развития и прогрессирования заболевания, а также для поиска потенциальных лекарственных препаратов является важным создание клеточных моделей, которые позволяют изучать влияние мутации гена *HTT* на функционирование нервных клеток и процессы, связанные с болезнью, установить связь между генетическими изменениями и фенотипическими проявлениями болезни, а также выявить ключевые механизмы, ответственные за развитие патологии. Это помогает углубить наше понимание БХ и разработать новые подходы к ее лечению. Кроме того, клеточные модели позволяют проводить эксперименты с потенциальными лекарственными препаратами и оценивать их эффективность в подавлении патологических процессов, связанных с БХ. Это может помочь в поиске новых терапевтических стратегий и разработке более эффективных лекарств. Изучение ультраструктуры клеточных моделей БХ имеет важное значение, поскольку позволяет более подробно и точно изучать изменения, происходящие внутри клеток при этом заболевании, что может помочь выявить специфические изменения, связанные с мутацией гена *HTT*, и определить их влияние на работу клетки. Например, ультраструктурные изменения могут быть связаны с нарушением транспорта белков или дисфункцией митохондрий, что является характерными проявлениями БХ. Кроме того, изучение ультраструктуры клеточных моделей может помочь в оценке эффективности потенциальных лекарственных препаратов и как они могут влиять на ультраструктуру клетки и восстанавливать ее нормальное функционирование. Таким образом, анализ

ультраструктуры клеточных моделей БХ является важным инструментом для оценки эффективности новых лекарственных препаратов.

Целью диссертационного исследования Сульдиной Л.А. являлось выявление и изучение последствий увеличения числа CAG повторов в гене *HTT* белка хантинггина на структурно-функциональную организацию цитоплазматических органелл с использованием различных клеточных моделей БХ. Тема кандидатской диссертации актуальна, фундаментальна, востребована и рассматривает круг вопросов, не освещенных в научной литературе. Достоинством работы является сравнительное исследование нескольких мембранных органелл в различных клеточных культурах, различающихся количеством CAG-повторов в их геноме. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы, соответствует требованиям к оформлению и содержанию. Представленный автореферат позволяет заключить, что диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне, его цели и задачи корректно сформулированы и соответствуют актуальности исследования. Используемые в работе объекты, а именно клеточные культуры нейронов с различным числом CAG повторов, как полученные из материала пациентов, так созданные с помощью систем редактирования генома, адекватны поставленным в диссертационной работе задачам.

В работе использованы релевантные подходы для выявления ультраструктурных изменений, ассоциированных с мутацией в гене *HTT*. Продемонстрировано сходство нарушений организации клеточных структур – эндоплазматического ретикулума, митохондрий и аутофагосом во всех исследованных моделях. С другой стороны, обнаружены и описаны изменения, возникающие с ростом числа CAG повторов. Сформулированные выводы корректны и соответствуют результатам исследования. Актуальность и значимость результатов подтверждается их публикацией в рецензируемых научных журналах и представлением на российских и международных научных конференциях.

Заключение: проведенный анализ автореферата позволил заключить, что диссертационная работа Сульдиной Любови Александровны «Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом CAG повторов в гене *HTT*, полученных от пациентов с БХ 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.

Руководитель лаборатории

молекулярных механизмов канцерогенеза,

доктор биологических наук, профессор

Гуляева Людмила Федоровна

Дата: «18» октября 2023 г.



Подпись Л.Ф. Гуляевой заверяю:

«18» октября 2023 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ ФИЦ ФТМ

д.б.н.

Пальчикова Наталья Александровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Адрес: 630117, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2, Тел. 8383 333-65-37, E-mail: [director@frcftm.ru](mailto:director@frcftm.ru), <http://www.frcftm.ru>.

Личную подпись Гуляевой Л.Ф. заверяю  
Пальчиковой Н.А.  
вед. специалист отдела кадров ФИЦ ФТМ  
"18" октября 2023 г. подпись Н.А. Велудикова

