

## 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»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.22 – клеточная биология

Болезнь Хантингтона (БХ) – это наследственное нейродегенеративное заболевание, относящееся к группе полиглутаминовых заболеваний, которое вызвано увеличением числа CAG повторов в гене HTT, кодирующего белок хантингтин. Болезнь Хантингтона характеризуется прогрессирующей дегенерацией преимущественно нейронов стриатума, что приводит к широкому спектру симптомов, включая двигательные расстройства, психические проблемы и когнитивный дефицит. В данном диссертационном исследовании посредством электронной микроскопии изучены изменения в структуре органелл нейронов, репрограммированных из плюрипотентных столовых клеток пациентов с БХ, и клеток линии HEK293T, моделирующих болезнь Хантингтона. Актуальной данной работы не вызывает сомнений, так изучение болезни Хантингтона позволит лучше понять молекулярные и нейронные механизмы, лежащие в основе ее патогенеза. Это может привести к разработке более эффективных методов диагностики и новых подходов к лечению и поиску лекарств, которые могли бы замедлить прогрессирование заболевания или улучшить качество жизни пациентов.

Стоит отметить, что полученные автором результаты, демонстрирующие нормализацию патологических изменений в митохондриях и лизосомах при ингибирования депо-управляемого входа кальция в пациент-специфичных нейронах с 47 повторами CAG, имеют важную практическую значимость для разработки терапии болезни Хантингтона. Изменения в кальциевой сигнализации нейронов наблюдаются в широком спектре нейродегенеративных заболеваний, и их коррекция рассматривается как один из подходов к разработке терапии. Вопрос к автору диссертационного исследования – каким образом и основываясь на каких предположениях и известных факторах была выбрана продолжительность обработки нейронов ингибитором депо-управляемых каналов, равная 14 часам?

Изменения в функции и синапсах культивируемых *in vitro* нейронов, моделирующих болезнь Хантингтона, коррелирует с их зрелостью, и некоторые патологические изменения проявляется только по достижению ими определенного возраста. Вопрос к автору диссертационного исследования – нейроны на какой день культивирования *in vitro* после репрограммирования были проанализированы в исследовании? Автором были описаны изменения в морфологии дендритных шипиков стриатальных нейронов, а также обнаружены атипичные нейроны с дендритами с высокой плотностью шипиков. Можно предположить, что данные атипичные нейроны не сформировали зрелые синаптические контакты, и данные отростки представляют собой филоподии – высоко мобильные отростки дендритов, представляющие начальный этап формирования шипиков. В продолжение данного исследования было бы целесообразно оценить размер головки дендритных шипиков и/или наличие и размер постинаптической плотности, что коррелирует с силой синаптических контактов, и изменения в шипиковом аппарате – специализированной органелле дендритных шипиков, формируемой стопками эндоплазматического ретикулума, и участвующей в кальциевой сигнализации нейронов.

Материалы исследования Сульдиной Л.А. представлены на всероссийских конференциях, и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в российские и международные базы данных РИНЦ, «Scopus» и «Web of

Science», в том числе в журналах входящих в первый квартиль, что характеризует высокий научный уровень полученных результатов.

Представленные в автореферате выводы согласуются с поставленными задачами. В поставленных задачах было бы полезно указать на какие именно кальциевые каналы действует исследуемый ингибитор EVP4593.

Таким образом, содержание автореферата свидетельствует о том, что диссертация Сульдиной Любови Александровны «Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом САG повторов в гене НТТ, полученных от пациентов с болезнью Хантингтона или в результате генетической модификации», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей паспорту специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Заключение: проведенный анализ автореферата позволил заключить, что диссертационная работа Сульдиной Любови Александровны «Особенности ультраструктурной организации клеток человека с увеличенным числом САG повторов в гене НТТ, полученных от пациентов с болезнью Хантингтона или в результате генетической модификации», по актуальности затронутых вопросов, научной новизне и практической значимости отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, поскольку является научно-квалификационной работой, имеющая важное практическое значение для проведения биологических исследований, а ее автор Сульдина Любовь Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Научный сотрудник Лаборатории  
молекулярной нейродегенерации,  
Доцент Высшей школы  
биомедицинских систем и  
технологий  
к.ф.-м.н.

Подпись Пчицкая Екатерина Игоревна  
УДОСТОВЕРЯЮ  
Ведущий специалист  
по кадрам  
«19» 10 20



19 октября 2023

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»  
195251, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая 29  
+7 (812) 775-05-30  
Email: pchitskaya\_ei@spbstu.ru