

**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 на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.22. – клеточная биология**

Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой нейродегенеративное заболевание с полной пенетрантностью и эффектом антиципации, вызванное экспансией тринуклеотидных повторов CAG в гене *HTT* на хромосоме 4. В западных популяциях распространенность БХ составляет 10,6-13,7 человек на 100 000. Для БХ характерны когнитивные, двигательные и психические расстройства. На клеточном уровне мутантный *HTT* приводит к дисфункции и гибели нейронов посредством ряда механизмов, включая нарушение протеостаза, транскрипции и функции митохондрий. В настоящее время не существует методов лечения, модифицирующих заболевание; поэтому основой является поддерживающее и симптоматическое лечение. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании клеточной патологии и макроскопических структурных изменений головного мозга, которые происходят по мере прогрессирования заболевания. Работа, представленная в автореферате диссертации Сульдиной Любови Александровны, также посвящена исследованию влияния экспансии CAG-повтора в гене *HTT* на ультраструктурную организацию клеток и цитоплазматических органелл в различных клеточных моделях.

В результате проведенных исследований впервые установлено, что нейроны с экспансиями CAG-повтора различного размера в гене *HTT* характеризуются существенным нарушением строения функционально важных для клеток органелл: митохондрий, мембран эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и аутолизосом. Выявлено, что экспансия до 69 повторов вызывает нарушение организации дендритов, шипиков и синапсов, а большие экспансии (до 100-150) сопровождаются появлением в цитоплазме слипшихся мембран ЭПР. Положительный эффект на морфологию нейрональных культур ингибитора депо-зависимых кальциевых каналов EVR4593, обнаруженный в исследовании, может быть использован как практический выход для терапии БХ.

Диссертационное исследование Сульдиной Л.А. выполнено на современном высоком методическом уровне, с применением культур iPSC пациентов с БХ и здоровых индивидов с известным числом CAG-повторов в гене *HTT*, электронной микроскопии и морфометрического анализа. По результатам работы опубликовано 6 статей в журналах списка ВАК, из них 5 статей в зарубежные журналы.

По объему выполненных исследований, значимости полученных научных результатов, хорошему уровню публикаций считаю, что диссертация 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» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – клеточная биология.

Даю своё согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.239.01 на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный сотрудник лаборатории цитогенетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)
к.б.н. (1.5.7. – генетика)



Толмачева Екатерина Николаевна

Подпись Е. Н. Толмачевой заверяю
Начальник отдела кадров
Томского НИМЦ



Грачева Наталья Петровна

Томский НИМЦ
634050, г. Томск, Наб. р. Ушайки, д. 10.
Тел. 8 (3822) 51-11-09 e-mail: center@tnimc.ru

