

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 – наследственное нейродегенеративное заболевание, приводящее к прогрессирующим двигательным, когнитивным и психическим нарушениям. Заболевание обусловлено удлинением полиглутаминового тракта в первом экзоне белка хантингтина (НТТ), что приводит к неправильному сворачиванию белка, накоплению нерастворимых агрегатов внутри клеток и нарушению нормальных клеточных функций. Изучение нейронов и других клеток при болезни Хантингтона является актуальной областью исследования, поскольку болезнь Хантингтона, как и другие нейродегенеративные заболевания, в настоящее время не имеет эффективного лечения. Механизм и процесс развития этой патологии на клеточном уровне остается не до конца выясненным.

В диссертационном исследовании Л.А. Сульдина использовала метод высокоразрешающей электронной микроскопии для изучения последствий увеличения числа CAG повторов в гене *HTT* на структурно-функциональную организацию цитоплазматических органелл в нескольких культурах клеток. В работе использованы культуры клеток средних шипиковых нейронов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с болезнью Хантингтона, а также культуры генетически модифицированных нейронов и клеток эмбриональной почки человека (НЕК293 FT), несущих увеличенное количество CAG повторов в гене *HTT* по сравнению с нормой. Все изученные клетки имеют ряд сходных нарушений морфологии внутриклеточных структур. В ходе работы Л.А. Сульдиной удалось выявить как схожие патологические дефекты, возникающие при мутации в гене *HTT*, так и продемонстрировать нарушения, проявляющиеся при увеличении количества повторов, а также подтвердить влияние гомеостаза кальция на морфологию нейронов при болезни Хантингтона. Интересным результатом работы является обнаружение атипичных многослойных мембран шероховатого ЭПР в клетках НЕК293 FT с увеличенным числом CAG повторов в гене *HTT*.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и соответствует требованиям к оформлению и содержанию. Выводы, сделанные автором, соответствуют поставленным задачам, результаты работы отражены в публикациях по теме диссертации. Представленный автореферат позволяет заключить, что диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне, его цели и задачи корректно сформулированы и соответствуют актуальности исследования. В работе использованы подходы для выявления ультраструктурных изменений, связанных с мутацией в гене *HTT*. Методы и объекты, такие как клеточные культуры нейронов с различным числом CAG повторов, полученные из материала пациентов и созданные с помощью систем редактирования генома CRISPR/Cas9, адекватны поставленным задачам. В автореферате присутствует несколько опечаток («использовалась нейроны», стр. 4; «схжи», стр. 8), однако они не снижают общей ценности проведенной работы.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что, судя по автореферату, 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», отвечает требованиям, изложенным в п. 9, 10, 11, 13 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции от 26.09.2022 № 1690). Сульдина Любовь Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 — клеточная биология.

С.н.с., к. б. н. Жукова Мария Владимировна,
Лаборатория регуляции экспрессии генов в развитии
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии гена РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5
e-mail: zhukovamv@gmail.com

Жукова

24.10.2023.

Согласен заверю *Проф. О. П. Борисова*

