

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лысиковой Екатерины Андреевны «Новая модель фронто-темпоральной деменции на трансгенных мышах с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Диссертационная работа Лысиковой Е.А. посвящена важной проблеме современной науки – созданию модельных организмов, воспроизводящих основные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Среди данных заболеваний выделяют широкую группу патологий, в основе которых лежит образование в клетках нервной системы патологических белковых агрегатов. Такие заболевания объединяются под общим термином протеинопатии. В основе диссертации лежит изучение механизмов патологической агрегации РНК-связывающего белка FUS в линии трансгенных животных, в геноме которых экспрессируется трансгенная кассета с высоко агрегационной формой белка FUS человека. Исследование было проведено на двух линиях животных. В оригинальной линии, обозначенной tg_hFUS[1-359], при высокой экспрессии трансгенной кассеты, в мотонейронах передних рогов спинного мозга образуются характерные для протеинопатий крупные белковые агрегаты FUS и развивается фенотип соответствующий клиническим признакам бокового амиотрофического склероза (БАС). В полученной экспериментальным путем линии L-FUS[1-359] экспрессия трансгена оказалась снижена, что привело к отсутствию развивающихся локомоторных нарушений. Гистологический анализ мотонейронов спинного и головного мозга у животных L-FUS[1-359] не выявил образования крупных белковых агрегатов патологического белка FUS. Однако в мотонейронах спинного мозга и в нейронах фронтальной коры головного мозга у данной линии животных обнаруживались включения белка FUS, диффузно распределенные в цитоплазме и ядре клеток. Используя различные поведенческие тесты, Лысикова Е.А. показала развитие у животных данной линии когнитивных нарушений и изменение социального поведения, соответствующие симптомам развития фронто-темпоральной деменции (ФТД).

В связи с данными гистологического анализа автором было выдвинуто предположение о возможной активации клеточных механизмов у животных линии L-FUS[1-359], которые способны препятствовать образованию токсичных для клетки белковых агрегатов FUS. Автором впервые был проведен анализ транскриптомов тканей грудного отдела спинного мозга у животных линии L-FUS[1-359], в результате которого были описаны группы генов с изменениями уровней экспрессии в большую и меньшую стороны в сравнении

с мышами дикого типа. Результаты данного анализа представляют высокую теоретическую значимость для определения целевых генов при разработке терапевтических подходов при лечении FUS-протеинопатии. Автором использовались современные методы для проведения исследований, позволившие в полной мере охарактеризовать молекулярные процессы, лежащие в основе развития фенотипа ФТД у животных линии L-FUS[1-359]. Принципиальных замечаний к оформлению автореферата нет.

На основании вышеизложенного, можно считать, что диссертационная работа Лысиковой Екатерины Андреевны «Новая модель фронто-темпоральной деменции на трансгенных мышах с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по созданию модели трансгенных животных, воспроизводящих фенотип фронто-темпоральной деменции на основе линии мышей с нейроспецифической экспрессией патогенной формы белка FUS человека, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Заведующий кафедрой
общей патологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
д.м.н., доцент

С. Чау-

С.В. Чаусова

«25» 02.2020г.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-86-37 электронная почта: svetlana_chau@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Светланы Витальевны Чаусовой
заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
д.м.н.



Милушкина

О.Ю. Милушкина