

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Устюгова Алексея Анатольевича** на тему
«Стратегия поиска препаратов для лечения нейродегенеративных
заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных моделей
протеинопатий» на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 14.03.04 – патологическая физиология

Стремительное развитие практической медицины, повышение качества жизни в развитых странах, и как следствие, рост нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) могут вывести последние на второе место по распространенности в самое обозримое будущее. Все это обуславливает интерес фундаментальных и клинических исследований к дегенеративным процессам. Несмотря на крайнюю неоднородность нейродегенеративных заболеваний, в патогенезе многих из них выделен ряд общих механизмов, одним из которых является патологическая агрегация конформационно-измененных и часто потенциально амилоидогенных белков. Такая схожесть молекулярных механизмов патогенеза позволяет объединить подобные заболевания в группу протеинопатий.

Автор правильно заметил, что в основе патогенеза НДЗ лежит изменение структуры, нарушение метаболизма и агрегация ряда белков, приводящая к формированию характерных гистопатологических белковых включений в разных отделах нервной системы. Подобного рода патологические изменения, в свою очередь, являются потенциальными мишенями для разработки новых терапевтических подходов на основе таргетных препаратов.

Это определило основную цель рассматриваемой работы – создание моделей протеинопатий для изучения патологических свойств белков и поиск на этой основе новых потенциальных лекарственных средств для лечения НДЗ.

К наиболее интересным, оригинальным результатам в разделе молекулярно-генетического исследования, полученными автором, надо отнести следующие: охарактеризованы мутантные изоформы склонных к агрегации РНК/ДНК-связывающих белков FUS и TDP-43; получена новая линия трансгенных мышей с регулируемой экспрессией альфа-синуклеина, моделирующая патологические процессы. Этот раздел работы позволил автору сформировать систему отбора потенциальных нейропротекторных соединений, основанную на применении разработанных и валидированных моделей протеинопатий. Удачным оказался поиск и отбор активных молекул в ряду фторсодержащих производных гамма-карболинов, проявивших выраженные антиагрегационные свойства.

Комплексное сочетание молекулярно-биологических, биохимических, гистологических и поведенческих методов исследования с элементами «drug design» повышает теоретическую значимость работы.

Не оставляет сомнений **достоверность** полученных в диссертационной работе **Устюгова А.А.** результатов, с которыми по публикациям, докладам на конференциях и патенту ознакомлена научная общественность. Все исследования выполнены на хорошем научно-методическом уровне с применением большого арсенала современных методов анализа.

Сложность разработки патогенетической терапии спонтанных протеинопатий приводило к отсутствию валидных *in vivo* и *in vitro* моделей, адекватно описывающих молекулярные механизмы патологических процессов. Таким образом, создание и валидация новых моделей протеинопатий служит надежным подтверждением **научной новизны** исследования, представленного Устюговым А.А.. Судя по автореферату, диссертационную работу Устюгова А.А. отличает логичность построения исследования, большая трудоемкость и методическая грамотность.

По своему научному уровню, значимости результатов, актуальности и практической ценности диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторской диссертации в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункт 9), а ее автор **Устюгов Алексей Анатольевич** заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология.

11.02.2021 г.

А.В. Гарабаджиу

Проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)
Гарабаджиу Александр Васильевич, доктор химических наук, профессор.

190013, Санкт-Петербург, Московский проспект 26, СПбГИ (ТУ)

gar-54@mail.ru

тел: +79219382060

Подпись Гарабаджиу А.В.
начальник отдела кадров

