

## Отзыв

на автореферат диссертации Устюгова Алексея Анатольевича на тему «Стратегия поиска препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных моделей протеинопатий», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертационное исследование Устюгова Алексея Анатольевича посвящено одной из актуальных проблем патофизиологии и трансляционной медицины – выявлению и моделированию факторов, вовлечённых в патогенез нейродегенеративных заболеваний человека. Несмотря на активное изучение генетических факторов, клинических и биохимических исследований нейродегенеративных заболеваний, набор полученных знаний недостаточен для разработки эффективных методов лечения. Поэтому диссертационная работа Устюгова А.А. является глубоким и обширным трудом, позволяющим оценить патофизиологическую роль протеинопатии при развитии нейродегенеративных процессов.

Автором применён комплексный подход при отборе и характеристике неамилоидогенных белков, приводящих к формированию внутриклеточных включений с изменённой компартиментализацией, а также проведена валидация разных патогенных форм белков FUS и TDP-43 в клеточных моделях протеинопатий, что позволило установить патологическую роль агрегации белков. С использованием современных генетических подходов были получены уникальные линии трансгенных животных. В частности, для изучения роли альфа-синуклеина была разработана уникальная животная модель с регулируемой экспрессией альфа-синуклеина, что позволяет моделировать патологические состояния нервной системы человека при альфа-синуклеинопатиях. Впервые были также получены и охарактеризованы трансгенные животные модели с эктопной экспрессией укороченной мутантной формы белка FUS, которые воспроизводят локомоторные и когнитивные дисфункции нейродегенеративных заболеваний человека. Ключевым итогом было исследования эффективности препаратов из ряда гамма-карболинов на разработанных клеточных и животных моделях, которое показало перспективность использования тестируемых соединений в качестве потенциальных терапевтических средств, которые действуют не только как стимуляторы, но и тормозят развитие двигательных дисфункций.

Диссертационная работа имеет широкий спектр применения и большое практическое значение. Разработанные и охарактеризованные автором клеточные и животные модели могут быть использованы для изучения патологических молекулярно-клеточных процессов, сопровождающих развитие нейродегенеративных заболеваний, а также использоваться в качестве тест-систем при разработке патологической диагностике, а также отборе и изучению эффективности лекарственных препаратов.

Отличительными чертами диссертационного исследования являются тщательность выполнения, методическая насыщенность исследований и исчерпывающая обоснованность выводов. Результаты работы представлены на авторитетных российских и международных профильных конференциях, а основные положения входят в материалы публикаций в международных периодических изданиях с высоким индексом цитирования. Автореферат достаточно полно отражает суть исследования.

Диссертационная работа Устюгова А.А. на тему «Стратегия поиска препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных моделей протеинопатий», представляет собой существенный вклад, как теоретический, так и практический, в области исследования патогенеза, моделирования и диагностики нейродегенеративных заболеваний. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, все основные полученные результаты опубликованы в международных периодических изданиях, в том числе изданиях, входящих в международные наукометрические базы данных Web of Science и Scopus, и отнесённых к первому и второму

квартилю, что характеризует интерес к ним научного сообщества. Несомненным преимуществом работы является актуальность выбранной тематики, высоко профессиональная постановка проблемы и решение задач исследования, широта и спектр использованных экспериментальных подходов, высокая достоверность результатов, выводов и заключений, а также подробное обсуждение полученных результатов с привлечением новейших методов анализа данных. Принципиальных замечаний по работе нет, диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора биологических наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор биологических наук, профессор,  
заведующий лабораторией генетики стволовых клеток  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

  
Гольдштейн Дмитрий Вадимович

Подпись Гольдштейна Д.В. заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБНУ «МГНЦ»,  
к.м.н.



  
Воронина Е.С.

«15» февраля 2021 г

Данные об авторе:

Гольдштейн Дмитрий Вадимович – доктор биологических наук (03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология), профессор, заведующий лабораторией генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1) Тел.: +7 (499) 324-20-24, эл.почта: [dvgoldshtein@gmail.com](mailto:dvgoldshtein@gmail.com)).