

ОТЗЫВ

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

Нейродегенеративные заболевания преимущественно являются возраст-ассоциированными и клинически проявляются в старческом возрасте, что являются одной из основных причин инвалидизации и ухудшения качества жизни. Для данных патологий молекулярные патогенетические механизмы развития гибели клеток головного мозга еще изучены недостаточно, однако, большинство заболеваний объединяет накопление в нейронах агрегатов белков. Патологическая роль накопления белков подтверждается наличием наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации в генах, приводящие к продукции белков, способных к самоагрегации и образованию нерастворимых включений в клетках. Развитие высокоэффективных методов секвенирования позволило выявить новые мутации у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, например с боковым амиотрофическим склерозом, для которых ранее не были известны патогенетические механизмы развития заболевания. Однако, выявление новых белков, мутации в генах которых, способствуют к их агрегации, не может объяснить полностью все механизмы развития нейродегенеративных заболеваний. Для изучения молекулярно-клеточных механизмов протеинопатий необходимо создание живых модельных систем на различных уровнях организации живого, начиная с клеточных культур и заканчивая линиями животных, несущих мутантные гены. Такой методический подход позволяет изучить все тонкие механизмы, приводящие к гибели клеток в результате агрегации белков, а также изучать различные терапевтические подходы. Таким образом, уточнение особенностей патогенеза и поиск новых терапевтических подходов для повышения компенсаторных возможностей организма и коррекции патологических последствий протеинопатий является актуальным и перспективным направлением патофизиологии.

Автором были разработаны клеточные модели FUS- и TDP-43-протеинопатий. На основе данных моделей была показана возможность патологической агрегации мутантных форм белков FUS- и TDP-43, которая вызывает нейрональную клеточную гибель. Методами трансгенеза были созданы модельные животные, воспроизводящие симптомы различных нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, фронтотемпоральная лобарная дегенерация и синуклеинопатии. Устюгов А.А., используя разработанные им животные модели, доказал ведущую патогенетическую роль агрегации мутантных форм FUS в развитии нейродегенеративного процесса в головном мозге, приводящего к потере нейронов в различных отделах головного мозга и сопровождаемого моторными нарушениями. Автором впервые были исследованы противоагрегационные и нейропротекторные свойства новых соединений – фторированных производных гамма-карболинов и доказана их терапевтическая эффективность.

Необходимо отметить высокий методический уровень работы. Автором использовались различные современные методы исследования на разных уровнях организации живого, начиная с клеточных моделей нейродегенеративных заболеваний, заканчивая моделированием патологических состояний головного мозга на животных. Представленный автореферат диссертации А.А. Устюгова отражает большой объем проделанной аналитической и экспериментальной работы, включающий патофизиологические, нейрофизиологические, фармакологические, генетические исследования. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, имеют новизну и практическую значимость.

Полученные автором новые экспериментальные модели и данные вносят существенный вклад в понимание роли агрегации белков в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и являются основой для разработки новых терапевтических подходов для профилактики и лечения патологий головного мозга, ассоциированных с протеинопатиями.

Основные положения диссертационной работы изложены четко, доходчиво и не вызывают сомнений, а также всесторонне обсуждались на профильных конференциях. Замечаний по автореферату и его оформлению нет.

Таким образом, содержание автореферата свидетельствует, что диссертационная работа Устюгова Алексея Анатольевича на тему «Стратегия поиска препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных моделей протеинопатий» является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории биохимии двигательных систем
НИИ физико-химической
биологии имени А.Н. Белозерского МГУ
имени М.В. Ломоносова,
доктор биологических наук



Д.Н. Силачев

Адрес: 119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40

Телефон: 89057921301

Рабочий телефон: 8(495) 9395944

e-mail: silachevdn@genebee.msu.ru

01 февраля 2021 г.



ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАВ КАНЦЕЛЯРИЕЙ
Н.Н. СИДОРОВА

