

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора  
биологических наук А.А. Устюгова «Стратегия поиска препаратов для лечения  
нейродегенеративных заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных  
моделей протеинопатий» (специальность 14.03.03 – патологическая физиология)

Диссертация А.А. Устюгова посвящена актуальной проблеме – изучению молекулярных механизмов патогенеза протеинопатий и поиску новых перспективных лекарственных средств для терапии соответствующих патологий. Нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением агрегации определенных белков, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз и др., до сих пор являются неизлечимыми, что существенно повышает фундаментальную и прикладную значимость представленных исследований.

Новизна данной работы заключается в продуманном и комплексном применении подходов трансляционной медицины. Так, автором были созданы и подробно охарактеризованы трансгенные *in vitro* и *in vivo* модели протеинопатий, которые в дальнейшем были использованы для скрининга потенциальных лекарственных веществ с нейропротекторными свойствами. Необходимо отметить, что эта работа выполнена с применением самого широкого спектра современных методов, адекватных поставленным задачам. Особое внимание обращает на себя подробная и всеобъемлющая характеристика разработанной трансгенной модели ΔFUS(1-359) бокового амиотрофического склероза у мышей, где сочетаются поведенческие, биохимические, морфологические, клеточные и молекулярно-биологические методы.

Диссертационную работу А.А. Устюгова можно охарактеризовать как масштабное экспериментальное исследование, состоящее из взаимосвязанных фундаментальных и прикладных разделов. Основные положения, выносимые на защиту, обладают новизной, хорошо аргументированы и основаны на результатах, полученных лично соискателем или при его непосредственном участии. В частности, автором исследования были изучены на клеточных моделях мутантные изоформы склонных к агрегации белков FUS и TDP-43. Полученные данные были использованы для создания двух линий трансгенных мышей с экспрессией мутантного укороченного белка FUS, воспроизводящих двигательные и когнитивные нарушения, характерные для нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, была получена новая линия трансгенных мышей с регулируемой экспрессией альфа-синуклеина, позволяющая моделировать патологические процессы при синуклеинопатиях.

На разработанных *in vivo* моделях FUS-протеинопатий были показаны рост экспрессии факторов иммунного ответа, а также изменение метаболизма сфинголипидов в спинном мозге мышей, но не в структурах головного мозга. Также, одна из разработанных моделей ΔFUS(1-359) была использована для оценки и отбора перспективных для терапии нейродегенеративных заболеваний лекарственных веществ – производных гамма-карболинов.

Выводы логично следуют из материала, изложенного в диссертации, и соответствуют цели и задачам исследования. Практическая значимость работы не вызывает никаких сомнений, поскольку на разработанные модели и их применение были получены ноу-хау и российский и международный РСТ патент, а отобранные нейропротекторные вещества уже успешно прошли или проходят стадию доклинических исследований.

Материалы, вошедшие в состав диссертации, отражены в 46 научных публикациях, из которых 31 статья напечатана в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а 16 статей опубликованы в высокорейтинговых международных журналах 1 и 2 квартали. Результаты работы были представлены на двух десятках крупнейших профильных российских и международных конференциях.

Принципиальные замечания к оформлению и тексту автореферата отсутствуют. Тем не менее, хотелось бы задать ряд дискуссионных вопросов для возможного обсуждения. Так, было бы интересно узнать мнение автора по поводу того, насколько разработанные модели инактивации альфа-синуклеина пригодны для тестирования новых методов превентивной терапии нейродегенеративных заболеваний на ранней (доклинической) стадии их развития. Также, довольно интересным является показанное увеличение уровня сфинголипидов в спинном мозге мышей на трансгенной модели ΔFUS(1-359). Повышение уровня липидов может быть связано как с нарушением их метаболизма, так и с разрушением клеточных мембран в результате нейродегенерации. В связи с этим, хотелось бы обсудить, насколько результаты, полученные автором, позволяют оценить соотношение вклада этих двух факторов в наблюдаемые изменения.

Как уже было отмечено, все вышеуказанные комментарии носят исключительно дискуссионный характер и нисколько не умаляют высокую значимость и качество выполненной научной работы. Таким образом, автореферат диссертации А.А. Устюгова «Стратегия поиска препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе трансгенных клеточных и животных моделей протеинопатий» указывает на ее полное соответствие требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

биологических наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности  
14.03.03 – патологическая физиология.

Зав. лаб. нервных и нейроэндокринных регуляций  
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН  
д.б.н., профессор, академик РАН

М.В. Угрюмов  
10.02.2021 г.

с.н.с. лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций  
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН  
к.б.н.

А.Р. Ким  
10.02.2021 г.



**Михаил Вениаминович Угрюмов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития  
им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, 119334, г. Москва, ул. Вавилова 26  
Тел. +7 (499) 135-88-42, e-mail: michael.ugrumov@mail.ru

**Ким Александр Робертович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития  
им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, 119334, г. Москва, ул. Вавилова 26  
Тел. +7 (499) 135-88-42, e-mail: alexandrrkim@gmail.com