

Отзыв

на автореферат диссертации Кухарского Михаила Сергеевича «Нарушение функций рибонуклеопротеиновых комплексов в патогенезе бокового амиотрофического склероза», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Согласно классическим представлениям об этиологии и механизмах развития бокового амиотрофического склероза (БАС) это заболевание связано с патологической агрегацией белков в нервной системе больного, которая приводит к гибели нервных клеток, прежде всего двигательных нейронов. Дополнительно к этим взглядам, относительно недавно начала развиваться точка зрения, согласно которой важное значение в патогенезе БАС играют изменения в метаболизме РНК. Изначально внимание ученых привлекло то, что многие белки, агрегирующие при БАС, участвуют в процессах созревания и транспорта РНК, позднее выяснилось, что и сами РНК могут принимать участие в нарушении функций двигательных нейронов. Одной из таких РНК стала Neat1, которая относится к группе длинных некодирующих РНК. Ее функции связывают с редактированием РНК и регуляцией активности других генов. Эти функции Neat1 выполняет в составе внутриядерных структур, получивших название параспеклы. Принципы их функционирования и роль в развитии патологических состояний в настоящий момент очень размыты.

В представленной работе собраны результаты оригинального исследования по выявлению механизмов участия белков, склонных к агрегации и РНК Neat1 в нейродегенеративных процессах, характерных для БАС. Основными результатами работы являются следующие:

Во-первых, было определено, что параспеклы образуются в клетках спинного мозга пациентов, страдающих БАС различной этиологии. Это наблюдение подтверждает ранее опубликованные данные о том, что параспеклы обнаруживаются на ранних этапах заболевания, однако до этого не анализировались наследственные формы. Таким образом становится очевидно, что образование параспеклов, которое не наблюдается в норме, запускается при БАС.

Во-вторых, был предложен конкретный внутриклеточный механизм, запускающий образование параспеклов – потеря нормальной функции белка TDP-43. Промежуточными событиями, приводящими к сборке параспеклов в данном случае, являются накопление двухцепочечной РНК и как следствие запуск интерферонового ответа. Эти данные были получены в экспериментах на клеточных культурах *in vitro*.

В-третьих, был описан фенотип мышей, лишенных гена Neat1. В результате был сделан вывод о том, что Neat1 играет важную роль для функционирования нервной системы при адаптации к стрессу. На клеточном уровне Neat1 регулирует активность нейронов, при ее

отсутствии нейроны с большой частотой генерируют спонтанные потенциалы действия.

Также описаны механизмы патологического действия белка CREST, генетическая ассоциация которого с БАС была продемонстрирована ранее, однако о конкретных механизмах такой связи было мало известно. В данной работе была продемонстрирована его связь как с параспеками, так и со стресс-гранулами, а также описаны его агрегационные свойства.

Основная ценность научной работа автора заключается в описании новых механизмов развития БАС и участия в этом специфических белков и некодирующих РНК, вовлечённых в регуляцию метаболизма РНК и белкового гомеостаза. Диссертационная работа Кухарского М.С. представляет большой интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и для возможного практического применения полученных в исследовании результатов. Понимание роли конкретных молекулярных механизмов в развитии БАС поможет в будущем обнаружить новые мишени для разработки патогенетической терапии. Правильность и обоснованность сделанных выводов очевидна. В ходе работы был проанализирован большой объем материала, применены разнообразные современные методы изучения живых объектов. Работа формирует новый взгляд на механизмы развития нейродегенеративных заболеваний, в

частности БАС, и привносит новые интересные данные в современную нейрофизиологию.

Таким образом диссертационная работа Кухарского Михаила Сергеевича «Нарушение функций рибонуклеопротеиновых комплексов в патогенезе бокового амиотрофического склероза» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Доктор медицинских наук, доцент,
декан фармацевтического факультета,
заведующая кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России



Бережнова Т.А.

Подпись заведующей кафедрой фармакологии
Т.А. Бережновой заверяю:

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России



Скорынин С.И.

15.09.2018