

## 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.

Диссертационное исследование Михаила Сергеевича Кухарского посвящено одной из актуальных научных проблем – выявлению новых патогенетических факторов, индуцирующих боковой амиотрофический склероз. Актуальность определяется тем, что для данного заболевания не найдено эффективных методов лечения, а о причинах его развития известно мало. Основным признаком развития болезни является прогрессирующая гибель в спинном и головном мозге нейронов, отвечающих за иннервацию двигательной мускулатуры. В этой связи попытка выявить нейроспецифические гены и их продукты, участвующие в нейродегенеративном процессе, представляется крайне актуальной задачей.

В работе сформулирована главная цель и задачи, направленные на характеристику последствий нарушения функций ряда белков, а также РНК Neat1, которые входят в состав рибонуклеопротеиновых комплексов ядерной и цитоплазматической локализации. Ожидается, что изменение количества таких белков в месте их функционирования вследствие их агрегации должно нарушать работу молекулярных комплексов, в состав которых они входят. Однако автору удалось вскрыть конкретный молекулярный механизм, посредством которого происходит активация сборки параспеклов в ядрах клеток в ответ на развитие типичной для бокового амиотрофического склероза патологии белка TDP-43. Более того, изучение последствий снижения уровня РНК Neat1 в нервной системе мышей указало на более общие функции данной РНК для нервных клеток и организма в целом. Это явилось несколько неожиданным результатом, так как ранее считалось, что Neat1 не играет существенной роли для функционирования нервной системы. В то же время автор показывает, что при отсутствии этой РНК повышается возбудимость нейронов и изменяется поведение животных, в особенности при формировании ответной реакции на стресс. Такие фенотипические проявления автор объяснил изменениями в профиле экспрессии и сплайсинге ряда генов, отвечающих за

межклеточное взаимодействие, межнейронный транспорт, аксоногенез и другие важные для нервной системы функции. Эти данные представляют интерес не только с точки зрения значимости Neat1 для патогенеза бокового амиотрофического склероза, но и в целом дают новую информацию о функциях некодирующей РНК Neat1. Область нейронауки, изучающая роль некодирующих РНК в регуляции нервной системы, бурно развивается в настоящий момент, и рассматриваемая работа определенно имеет большое значение для данной отрасли. Еще одним важным выводом работы является обнаружение участия белка CREST в образовании как внутриядерных (параспеклы), так и цитоплазматических (стресс-гранулы) рибонуклеопротеиновых комплексов. Принимая во внимание то, что CREST генетически ассоциирован с боковым амиотрофическим склерозом, можно заключить, что, во-первых, такие комплексы действительно специфически связаны с данным заболеванием, а во-вторых, разные комплексы связаны между собой функционально. Таким образом, данные, представленные в работе, формируют новую концепцию развития заболевания и указывают на некоторые конкретные механизмы, которые могут быть использованы в качестве мишеней для разработки таргетной терапии.

Стоит отметить методическое выполнение работы. Автором использовался широкий спектр современных высокоинформативных генетических, биофизических, биохимических, гистохимических и поведенческих методов исследования. Поставленные в работе задачи выполнены в полном объеме. Достоверность представленных данных не вызывает сомнения. Выводы и научные положения, сформулированные в диссертации, соответствуют результатам исследования и в достаточной степени аргументированы.

В ходе знакомства с авторефератом возникло два вопроса, на которые хотелось бы получить ответ диссертанта:

1. Автор упоминает, что в нервной системе наблюдается наименьшая экспрессия Neat1 в сравнении с другими органами, где она обнаруживается. Как можно объяснить этот факт?
2. Можно ли рассматривать Neat1 в качестве мишени для воздействия каких-либо препаратов?

С учетом актуальности, новизны и научно-практической значимости полученных результатов, можно заключить, что диссертационная работа

Михаила Сергеевича Кухарского «Нарушение функций рибонуклеопротеиновых комплексов в патогенезе бокового амиотрофического склероза», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемого к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Директор Института  
трансляционной биомедицины  
Санкт-Петербургского  
государственного университета,  
кандидат медицинских наук,  
профессор



Р.Р. Гайнединов

*Документ порекомендован в  
инициальном карьерном.  
Личный карьерный Р.Р. Гайнединов  
удостоверен.  
Зам. начальника Управления карьеры*



*/Суворова О.С./  
13.09.2021*