

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Копытовой Алены Эдуардовны

«Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона»

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Диссертационная работа посвящена актуальной теме медико-биологических наук – молекулярным и биохимическим механизмам патогенеза группы лизосомных и наследственных заболеваний – болезни Гоше и болезни Паркинсона, объединенных общими механизмами патогенеза. Несмотря на актуальность, клиническую значимость и количество проводимых в данной области исследований, данная тематика все еще остается недостаточно разработанной, особенно в части создания новых методов терапии данных наследственных и частично многофакторных заболеваний. Успехи ферментзаместительной терапии не позволяют до конца решить проблему терапевтических подходов к данной патологии, особенно в части поражения центральной нервной системы. Несмотря на большое количество работ, ведущихся в области наследственных неврологических заболеваний, болезни обмена и нейродегенеративные заболевания остаются одними из наименее изученных и понимаемых генетически-обусловленных поражений нервной системы. Значимый прогресс в изучении данной группы заболеваний был достигнут с внедрением в широкую клиническую практику методов генетической диагностики, благодаря появлению новых диагностических технологий, в частности секвенирования нового поколения, и идентификации точных генетических причин. Однако, развитие терапевтических подходов зачастую отстает от прогресса в понимании патогенеза заболеваний. В связи с этим, именно для болезни Паркинсона, а также для форм болезни Гоше, при которых наблюдается значимое поражение центральной нервной системы, создание новых лекарственных препаратов, не связанных с замещением дефектных форм ферментов, является крайне актуальным. Для поиска экспериментальных и биохимических подходов к коррекции дефектных молекулярных событий необходимо использование адекватной, репрезентативной и информативной клеточной модели. В

представленной работе именно создание информативной и доступной модели для скрининга биохимических процессов является одной из задач исследования. Остальные задачи посвящены поиску новых молекул-шаперонов, влияющих на активность, количество белка и количество субстрата ключевых ферментов их мишеней, принимающих участие в патогенезе болезни Гоше и болезни Паркинсона. Важно подчеркнуть, что в работе не только предложены и протестированы некоторые известные фармакологические шапероны, но и оценены их модифицированные варианты с улучшенной функцией (N2), что подчеркивает инновационность исследования, потенциал коммерческого использования тестируемых субстанции и их перспективность с позиции фармакотерапии.

Среди всех вариантов первичных клеточных линий, доступных для экспериментальных исследований, наиболее легкими в получении и работе являются макрофаги человека. Именно поэтому проведенная с их использованием часть работы является крайне востребованной с практической, лабораторной и биохимической точек зрения. В дополнение одной из наиболее перспективных и информативных клеточных моделей является культура индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК), полученных в результате репрограммирования соматических клеток человека. Неоспоримым достоинством иПСК является то, что с их использованием возможно изучать функционирование и пути дифференцировки клеток от конкретного пациента с выявленной мутацией, что и было выполнено в представленной работе. Представленной в данной работе. Использование нескольких клеточных культур, демонстрация их преимуществ и недостатков, а также оценка потенциала экспериментального биохимического использования является одной из наиболее сильных сторон работы.

Научная новизна работы определяется впервые проведенными в отечественной науке работами по созданию и сравнению нескольких клеточных линий в приложении к активности фермента глюкоцереброзидазы, а также к концентрации его субстрата. Абсолютной научной новизной обладает раздел по изучению свойств и терапевтического потенциала модифицированного фармакологического шаперона N2. Достоверность и обоснованность проведенного научного исследования обеспечиваются целостным, комплексным подходом к научному исследованию, адекватностью методов исследования поставленной цели и решаемым задачам.

Предложенные выводы и положения соответствуют цели и задачам исследования, являются убедительными и достоверными, внедрены в практику и способствуют

результативному решению организационных и методических задач по созданию информативных клеточных моделей генетически-обусловленных заболеваний в неврологии.

Совокупность научных и прикладных результатов работы по исследуемой проблеме можно квалифицировать как новое решение задачи, имеющей существенное значение для персонализированного подхода в биологии и биохимии. Работа отличается научным стилем и логичностью изложения, материал в целом структурирован, стратегия и тактика исследования выбраны правильно.

Диссертация Копытовой А.Э. по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.4. Биохимия.

Директор Института молекулярной биологии  
и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»,  
доктор медицинских наук

Костарева Анна Александровна



Подпись \* Костаревой А.А.  
УДОСТОВЕРЯЮ  
Печать \* отдела персонала  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
А.А. Костарева  
«28» августа 2023 г.