

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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»

Мутации в гене фермента глюкоцереброзидазы (*GBA1*) приводят к развитию лизосомной болезни накопления – болезни Гоше, а также являются одним из частых генетических факторов риска болезни Паркинсона. Для болезни Гоше и болезни Паркинсона не существует высокоэффективных методов терапии, что связано как с недостаточностью представлений о патобиохимии этих заболеваний, так и с ограниченностью фармакологических возможностей для их патогенетической коррекции на высокоинформативных клеточных моделях, пригодных для трансляционных исследований. Поэтому диссертация Копытовой Алены Эдуардовны, сфокусированная на разработке клеточной модели с использованием пациент-специфичных клеток пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гоше, а также поиске терапевтических агентов, способных оказывать нейропротективное действие, несомненно, является актуальной.

В качестве модельного объекта в работе используются клетки первичной культуры макрофагов и дофаминергические нейроны, дифференцированные из иПСК. Благодаря применению современных исследовательских протоколов в области биохимии и молекулярной генетики автором впервые показаны некоторые новые подходы к коррекции заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *GBA1*. Достоинством работы является не только разработка клеточной модели для изучения молекулярных механизмов заболеваний, связанных с мутациями в гене *GBA1*, но и скрининг соединений, способных восстанавливать функцию дефектного фермента глюкоцереброзидазы. В частности, автором продемонстрирован положительный эффект фармакологического шаперона – амброксола - на пациент-специфичных клетках. Важным результатом является тестирование нового соединения в качестве фармакологического шаперона, восстанавливающего функцию дефектного фермента. Следует отметить, что в рамках исследования выполнен скрининг ряда соединений, проведена сравнительная оценка влияния химической модификации некоторых из них на биологическую активность, что формирует платформу для эффективной селекции лекарств-кандидатов на новых клеточных моделях при патологиях, связанных с мутациями в гене *GBA1*.

Результаты исследования опубликованы в 10 печатных работах соискателя, среди которых 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата биологических наук (в т.ч. индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus).

Работа выполнена на высоком методическом уровне, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат изложен логично, он хорошо иллюстрирован и структурирован. Замечаний по автореферату нет.

На основании анализа автореферата считаю, что диссертация Копытовой Алены Эдуардовны «Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона» является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную научную задачу поиска новых способов коррекции нейродегенерации, связанной с мутациями в гене *GBA1*. Диссертация соответствует паспорту специальности «биохимия», а по своей актуальности, научной новизне, уровню проведенных исследований и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – «биохимия».

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.158.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины».

Главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии, заведующий отделом молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», доктор медицинских наук (3.3.3 – патологическая физиология), профессор  
Алла Борисовна Салмина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Салминой А.Б. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

«05» сентября 2023 г. Дмитрий Владимирович Сергеев

**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Адрес: 125367, Российская Федерация, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Телефон: + 7 (495) 490-2002; +7 (495) 917-09-99

E-mail: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru); [allasalmina@mail.ru](mailto:allasalmina@mail.ru)

Официальный интернет-сайт: <https://www.neurology.ru>