

ОТЗЫВ

официального оппонента о 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

Актуальность темы исследования, ее новизна и значимость.

Диссертация Копытовой Алены Эдуардовны посвящена разработке системы скрининга фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы и оценке их эффективности в восстановлении функций глюкоцереброзидазы с использованием пациент-специфичных клеток. Актуальность исследования обусловлена тем, что мутации в гене *GBA1*, кодирующем лизосомную гидролазу глюкоцереброзидазу, приводят к развитию болезни Гоше, а также являются фактором высокого риска болезни Паркинсона. Значимость работы не вызывает сомнения, поскольку полученные результаты могут быть использованы для практических целей медицинской генетики, в том числе, при разработке подходов к терапии болезней Гоше и Паркинсона.

Апробация работы. Материалы диссертации опубликованы в семи статьях из списка ВАК, в трёх из которых Копытова А.Э. является первым автором, что показывает основной вклад автора в представленную статью. Кроме этого, результаты работы были представлены на 17 российских и международных конференциях.

Структура диссертации.

Диссертация Копытовой А.Э. занимает 129 страницы и состоит из традиционных разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы, приложение. Отсутствует раздел благодарности.

Раздел «Введение» занимает 9 страниц, объясняет актуальность исследования, его цели и задачи, положения, выносимые на защиту, новизну полученных результатов, а также теоретическое и практическое значение работы.

Глава «Обзор литературы», которая не имеет названия, занимает 25 страниц и иллюстрирована семью рисунками. Глава достаточно хорошо написана, но, к сожалению, не лишена недостатков. Замечания: Рис. 4 – слишком подробная подпись, часть обозначений в ней дублирует то, что есть на рисунке. Рис.5 – наоборот, подпись слишком короткая. Стоило бы кратко описать типы терапии. Отсутствуют ссылки на источники рисунков, или все рисунки сделаны автором? Вопросы к этому разделу: как обозначаются аллели у мышей - *gba1* должен быть курсив или нет, заглавные буквы или строчные, почему иногда *gba*, а в других местах *gba1*?

Глава «Материалы и методы» занимает 23 страницы и содержит три таблицы и семь рисунков. Автор овладел самыми разнообразными методами современной молекулярной биологии, что является несомненным достоинством работы. Вопросы к этому разделу: (1) насколько правильным является термин «тяжесть мутаций» (Табл.2); (2) «работа по репрограммированию мононуклеоров периферической крови в ИПСК с дальнейшей их дифференцировкой в ДА-нейроны проводилась коллективом лаборатории эпигенетики развития Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН» – если это делали другие люди, зачем подробно описывать?

Глава «Результаты» занимает 26 страницы и подробно иллюстрирована рисунками, графиками и таблицами. Автором была проделана большая и методичная работа. К несомненным достижениям автора следует отнести следующие: (1) предложен

подход для скрининга потенциальных фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы у пациентов с болезнью Гоше или с GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона; (2) показано, что фармакологический шаперон амброксол повышает активность глюкоцереброзидазы и снижает концентрацию гексозилсфингозина в первичной культуре макрофагов пациентов с GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона; (3) эффективность фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы, показанная на первичной культуре макрофагов, зависит от мутаций в гене *GBA1*. (4) выявлен новый фармакологический шаперон, способствующий восстановлению функции глюкоцереброзидазы. Замечания и вопросы к этому разделу: Нет ссылки на Рисунок 15А, Рис.22Б – в подписи «Относительный уровень белка GCase в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ и лиц контрольной группы», но на рисунке представлены только пациенты, а что с контролем? Относительно чего считали относительный уровень (относительно референсного белка или изучаемого белка в опыте и контроле)? Кроме того, сам текст написан довольно необычно, например, подраздел начинается «В данной работе проведена оценка влияния...», отсутствуют переходы и логическая связь между подразделами, отчего создается впечатление, что автор излагает не собственные результаты, а чужие. Многие эксперименты описаны слишком кратко (доказательством этому служит и небольшой объем раздела Результаты, все-таки, это основная часть диссертации) и как будто по одному образцу: взяли новое соединение, проверили его влияние и двинулись дальше.

Глава «Обсуждение» занимает 11 страниц и достаточно детально сопоставляет литературные данные с результатами, полученными самим диссертантом.

В главе **«Заключение»** подведены итоги работы, проделанной автором.

Завершается диссертация четырьмя выводами, которые отражают основные результаты работы.

Список литературы содержит 226 ссылок, 8 из которых на русском языке. К этому разделу довольно много замечаний, основное из них следующее: насколько правомочно писать et al. после фамилии первого автора? Я впервые вижу такой вариант цитирования в диссертации. Этот способ приводит к потере довольно важной информации: как правило, первым автором идет исследователь, который внес основной экспериментальный вклад в работу под руководством заведующего лабораторией, которого указывают последним, в этом случае взгляд на полный список литературы позволяет увидеть основные мировые группы, занимающиеся сходными проблемами.

Общие замечания к оформлению: текст содержит довольно много опечаток и ошибок (например, «чтобы» – не пишут в начале предложения; «в тоже время» – «тоже» пишется отдельно: «в то же время»; вместо «варьируется» лучше писать «варьирует»; довольно много жаргонных выражений (например, «мышинные модели», «антителами ... против-мышь»). «Фермент заместительная терапия» пишется через тире, чаще используют термин «Заместительная ферментная терапия». В тексте довольно много стилистических ошибок, например, «с помощью высокопроизводительного скрининга был проведен скрининг соединений», «сравнивая эти клетки....., наблюдался сходный фенотип». Довольно много неправильного порядка слов, например, «Ашкенази евреев» (вместо «евреев Ашкинази»); «*in vitro* модель» (вместо «модель *in vitro*»). Видовые названия должны быть курсивом (например, *Caenorhabditis elegans*). Запятые часто ставятся случайно – есть, где не надо, и наоборот. При цитировании принято писать фамилии англоязычных авторов по-русски (а лучше вообще этого избегать, иначе фамилии цитируемых авторов придется писать ко всем ссылкам).

Заключение. Несмотря на все высказанные замечания, хочется подчеркнуть, что диссертация Копытовой Алены Эдуардовны, выполненная под руководством д.б.н. Пчелиной Софьи Николаевны, представляет продуманное и последовательное исследование. Все основные выводы, сделанные автором, экспериментально обоснованы.

Содержание автореферата и публикаций полностью соответствует содержанию диссертации. Диссертационная работа является оригинальным и законченным исследованием, посвященным актуальной проблеме современной биологии. Таким образом, диссертация «Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона», соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Копытова Алена Эдуардовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

22 августа 2023 г.

Журавлева

Журавлева Галина Анатольевна
доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии
Санкт-Петербургского государственного университета,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9
тел.+79119384080; 7(812)3210405
E-mail zhouravleva@rambler.ru; g.zhuravleva@spbu.ru

Подпись Г.А.Журавлевой заверяю

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ
Г. А. Журавлевой
ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ СПбГУ
Н. К. КОРЕЛЬСКАЯ

