

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Перепелиной Ксении Игоревны на тему: «Влияние тканеспецифичных мутаций в гене *LMNA* на процесс дифференцировки клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. Клеточная биология

Диссертация Ксении Игоревны Перепелиной, выполненная под руководством доктора биологических наук Анны Борисовны Малашичевой в лаборатории Молекулярной кардиологии НМИЦ им В.А.Алмазова и лаборатории Регенеративной медицины Института цитологии РАН, посвящена исследованию тканеспецифичного механизма развития ламинопатий, вызванных различными мутациями в гене *LMNA*. В частности, в работе изучены особенности фенотипического проявления мутаций G232E, R249Q, R482L, R527C, R571S. Показана роль ламинов A/C в реализации сигнального пути Notch в ходе дифференцировки, а также на модели с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациента с диагнозом миодистрофия Эмери-Дрейфуса, несущих мутацию *LMNA* R249Q, была показана связь этой мутации с нарушениями электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и ее роль в развитии клинически значимых нарушений ритма. Актуальность выбранной тематики, также как ее фундаментальное и практическое значение не вызывают сомнений, однако следует отметить, что термин «тканеспецифические мутации», использованный как в названии работы так и в тексте диссертации не соответствует сути того, что было исследовано. На самом деле все результаты исследования относятся к тканеспецифической манифестации ряда точечных мутаций в гене *LMNA*. Это не умаляет ценности выполненного исследования, которое вносит существенный вклад в развитие представлений о роли ламинов A/C в дифференциальной экспрессии генов и поддержании функционального состояния ядерного цитоскелета.

Русскоязычная версия Диссертации изложена на 93 страницах и построена по традиционному плану. В тексте встречаются отдельные опечатки, однако они не препятствуют восприятию информации. Введение отражает состояние проблемы и содержит обоснование работы. Текст хорошо структурирован и разделен на логические разделы. Все разделы качественно проиллюстрированы, в том числе цветными схемами и графиками, всего в работе 34 рисунка, а также 4 таблицы. В работе процитировано 169 источников, из которых 3 на русском языке. Обзор литературы начинается с описания строения ядерной ламины с постепенным смещением акцента на функцию ламинов A/C и их участие в реализации различных сигнальных путей, в работе дано строение гена *LMNA*, а также описана роль различных мутаций в развитии ламинопатий. В завершении обзора приведены две гипотезы патологической природы ламинопатий на основе снижения функциональности цитоскелета и нарушения регуляции экспрессии генов, которые

проиллюстрированы схемой расположения различных мутаций в гене. Текст обзора достаточно компактный, в завершении знакомства с этой главой складывается впечатление о том, что тема достаточно хорошо разработана и в ней нет научной интриги, тогда как к концу знакомства с текстом очевидно, что многое еще до конца не изучено.

Раздел «Материал и методы» в противовес первой главе написан очень подробно, детализация описания позволяет использовать текст диссертации в качестве справочной методической литературы. В работе использован широкий спектр методов клеточной инженерии с применением современных подходов для изменения степени дифференцированности клеток в культуре, а также методы биофизического, цитологического и молекулярного анализа. Используемые методы адекватны поставленным задачам и обоснованы. Экспериментальная часть работы свидетельствует о высокой квалификации автора, как специалиста в области клеточной биологии. В то же время, результаты оценки экспрессии остеогенных маркеров и генов-мишеней сигнального пути Notch в разных линиях недифференцированных мезенхимных клеток может указывать на сложность однозначной интерпретации некоторых результатов по влиянию на экспрессионный профиль. Хотелось бы услышать мнение автора по этому вопросу с указанием ключевых факторов, которые учитывались при стандартизации экспериментов. Наибольший практический интерес вызвал эксперимент с моделированием процесса кардиогенной дифференцировки с получением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, несущих мутацию в гене *LMNA* R249Q и сравнение молекулярных и физиологических характеристик дифференцирующихся кардиомиоцитов с клетками, несущими дикий тип гена. Установленное изменение уровня экспрессии белков цитоскелета при такой мутации позволяет не только пролить свет на природу нарушений электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, но и ставит ряд вопросов для дальнейших исследований. В частности, какие еще типы тканевой дифференцировки могут иметь нарушения у носителей мутации *LMNA* R249Q и будет ли это иметь такой же спектр патологий, как другая описанная для этого кодона миссенс-мутация R249W?

Поставленная в работе цель и конкретные задачи достигнуты. Полученные результаты не вызывают сомнения в достоверности, а выводы достаточно обоснованы. Некоторые из полученных результатов могли бы лечь в основу теоретических заключений, однако в тексте работы они не оформлены в виде обобщающих схем, а лишь указываются в тексте заключительного раздела. В то же время, автором исследования сделан реальный вклад в исследование молекулярной природы некоторых ламинопатий, а также расширено представление о характере патологического влияния некоторых мутаций гена *LMNA* на развитие тканеспецифических нарушений дифференцировки.

Согласно приложенным документам по теме диссертации автором опубликовано 5 статей в рецензируемых реферируемых научных международных изданиях, хотя в тексте работы упомянуто 6 научных публикаций. Осталось непонятным, по какой причине обзорная статья (Malashicheva, A., Perepelina, K., 2021. Diversity of Nuclear Lamin A/C Action as a Key to Tissue-Specific Regulation of Cellular Identity in Health and Disease. Front. Cell Dev. Biol. 9, 1–18) не вошла в опубликованный на сайте Диссертационного совета список. Кроме этого работа прошла апробацию в 3 международных научных конференциях, что свидетельствует о ее зрелости.

Диссертация Ксении Игоревны Перепелиной на тему: «Влияние тканеспецифичных мутаций в гене *LMNA* на процесс дифференцировки клеток» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. Клеточная биология. Нарушений пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружено. В тексте К.И.Перепелина ссылается на источники цитирования материалов или отдельных результатов, включая собственные работы, выполненные в соавторстве с коллегами. Диссертация К.И.Перепелиной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, несомненно, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи в области клеточной биологии в области изучения закономерностей дифференцировки клеток и регуляции процессов физиологической регенерации, а также дифференцировки и жизнедеятельности недифференцированных клеток.

Член диссертационного совета

д.б.н., доцент, профессор кафедры анатомии
и физиологии человека и животных

РГПУ им А.И.Герцена

Алсу Фаритовна Сайфитдинова

РГПУ им. А.И. ГЕРЦЕНА

подпись Сайфитдиновой

Алсу Фаритовны

удостоверяю «20» 03

Отдел кадров управления по работе с кадрами

и организационно-контрольному обеспечению



Учредительский специалист по кадрам
Ирина Николаевна Сайфитдинова

Н.В.Курзакова