

ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Худякова Александра Александровича
«Изучение роли сигнального пути Wnt в развитии аритмогенной
кардиомиопатии на модели индуцированных плюрипотентных стволовых
клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология**

Диссертационная работа А.А. Худякова посвящена исследованию возможной роли ряда сигнальных каскадов в патогенезе аритмогенной кардиомиопатии на модели кардиомиоцитов, полученных при дифференцировке индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов. Работа Александра Александровича относится к современному и бурно развивающемуся направлению клеточной биологии – созданию и исследованию моделей болезней, на основе дифференцированных производных пациент-специфичных ИПСК. В частности, в рамках этого направления, множеством научных групп проводятся исследования моделей сердечно-сосудистых заболеваний (синдром удлиненного интервала QT, наследственные кардиомиопатии и др.). В диссертации А.А. Худякова представлен довольно обширный экспериментальный материал по созданию и изучению модели аритмогенной кардиомиопатии. Автором были получены линии ИПСК пациентов, несущих мутации в генах, кодирующих белки плакофиллин-2 и десмоплакин, а также здоровых доноров. Очень важно, что ИПСК были получены с помощью векторов на основе вируса Сендай, которые относятся к неинтегрирующимся векторам и не вносят дополнительных изменений в геномы клеток. Полученные линии ИПСК были охарактеризованы с помощью стандартного, общепринятого в мировой науке набора тестов. Далее ИПСК были подвергнуты дифференцировке в кардиомиоциты. В работе представлен набор характеристик полученных клеток. Однако, при этом не даны показатели эффективности данной дифференцировки, что следовало бы сделать. Большую часть работы автор посвятил детальному исследованию возможной роли сигнальных каскадов в развитии исследуемого заболевания. Очень хорошо, что при этом А.А. Худяков использовал достойный набор методик: экспрессию мутантного белка в контрольных клетках, экспрессию белка дикого типа в мутантных клетках,

а также оценку активности сигнальных каскадов с помощью репортерной конструкции и количественной ПЦР. Столь подробное исследование позволило установить разбалансировку работы сигнальных каскадов Wnt и Notch, причем, разбалансировка может работать в двух направлениях, как в сторону усиления активности, так и в сторону снижения. Еще один интересный факт, который представлен в работе, заключается в том, что мутации в разных генах и даже разные мутации в одном гене могут приводить к разным эффектам на уровне работы сигнальных каскадов. Это наблюдение крайне важно для понимания механизмов развития наследственных патологий, а также для разработки более разумной стратегии поиска лекарственных препаратов. Работы, подобные работе А.А. Худякова, вносят существенный вклад в развитие такого направления науки, как персонализированная медицина. В целом, можно резюмировать, что диссертационная работа Александра Александровича Худякова, выполнена на высоком методическом уровне, полученные результаты являются новыми и применимыми в практической медицине и фармакологии. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и соответствуют содержанию работы. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология."

Закиян Сурен Минасович

д.б.н., профессор, специальность 03.02.07-генетика

заведующий лабораторией эпигенетики развития,

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук"

Новосибирск, 630090, пр-т академика Лаврентьева 10,

Тел. 8 (383) 363-49-63

<http://www.bionet.nsc.ru>

E-mail: zakian@bionet.nsc.ru

«_28_»_марта_2016 г.

