

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дубинина Михаила Васильевича
«Дисфункция митохондрий в экспериментальной модели мышечной
дистрофии Дюшенна у мышей: механизмы и возможные подходы к
коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности

1.5.22. Клеточная биология (биологические науки)

Мышечная дистрофия Дюшенна известна с 1861 года, болезнь обусловлена снижением уровня белка дистрофина в мышечной ткани. Ген, кодирующий белок дистрофин, является одним из наибольших генов человека по размеру, локализован на коротком плече X-хромосомы. Больные страдают от детской прогрессирующей мышечной слабости, при этом обычно они не могут передвигаться без внешней помощи к 12-16 годам. В настоящее время мышечная дистрофия Дюшенна встречается в популяции с частотой порядка 0,03%. Основное направление исследований, посвященных коррекции заболевания сегодня, - это разработка генной терапии, позволяющей восстановить экспрессию дистрофина. Наряду с генной терапией существуют и альтернативные подходы, что вполне оправданно. Идет поиск дополнительных мишеней для разработки новых способов терапии мышечной дистрофии Дюшенна. Судя по автореферату, диссертационное исследование М.В. Дубинина направлено на изучение механизмов и возможных альтернативных подходов к коррекции мышечной дистрофии Дюшенна. Очевидно, что разработка способов коррекции такого заболевания является важной и актуальной задачей.

В результате проведенных М.В. Дубининым исследований показано, что митохондрии скелетных мышц животных, больных мышечной дистрофией Дюшенна, имеют явные морфологические и функциональные отличия от митохондрий скелетных мышц здоровых животных. Изменения, зарегистрированные в митохондриях, вероятно, вносят вклад в развитие мышечной дистрофии Дюшенна. Установлено, что химические вещества - глюкокортикоид дефлазакорт и нуклеозид уридин - в значительной степени восстанавливают функциональную активность митохондрий скелетных мышц больных животных, что приводит к восстановлению силы, развиваемой мышцами больных животных. Показано, что циклический пептид алиспоривир приводит к восстановлению некоторых параметров функционирования скелетных мышц и сердца больных животных. Диссертант связывает это с увеличением устойчивости митохондрий к индукции МРТ-поры. Установлено, что введение больным животным аллогенных митохондрий от здоровых животных приводит к улучшению морфологических и функциональных показателей мышц.

В целом, решение поставленных задач в диссертационной работе проведено на высоком уровне и глубоком знании методов экспериментальной биологии. Для этого использовались методы оценки мышечной силы и выносливости животных, регистрация электрокардиограммы животных, проводились гистологические исследования, применялась просвечивающая электронная микроскопия, велось определение уровня АТФ в скелетных мышцах, ПЦР в реальном времени, проводилась количественная оценка митохондриальной ДНК, проводился электрофорез и иммуноблоттинг, крайне качественно с помощью большого количества подходов охарактеризованы функциональные параметры митохондрий, существенно модифицированы процедуры, используемые при митохондриальной заместительной терапии. Автореферат дает исчерпывающее представление о проделанной работе, результаты которой были представлены на российских и международных конференциях, а также опубликованы в 17 статьях и 1 монографии.

В качестве замечания хотелось бы отметить наличие грамматических ошибок. По существу, предлагаю обсудить в процессе защиты следующие логические конструкции, не лучшим образом отраженные в автореферате, но детально описанные в статьях диссертанта:

- Как устойчивость к индукции МРТ-поры связана с реальной ситуацией в клетке при мышечной дистрофии Дюшенна?

- Почему диссертант подробно не пишет о процедурах митохондриальной заместительной терапии, а лишь намекает в автореферате, что есть какие-то изменения от методики Orfany и соавторов?

Поставленные вопросы не влияют на высокую оценку диссертационной работы М.В. Дубинина.

Считаю, что диссертационная работа Михаила Васильевича Дубинина по объему материала, рациональности методического подхода, научной новизне полученных результатов, их изложению, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ему учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

05.04.2024 г.

Гудков Сергей Владимирович,
д.б.н. - по специальности 1.5.2. – биофизика,
профессор - по специальности 1.5.2. – биофизика,
Профессор РАН

Руководитель Центра биофотоники, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» ИОФ РАН,

119991 г. Москва, ул. Вавилова, 38 (ИОФ РАН),

Телефон: +7 (499) 503-8734

Email: office@gpi.ru

Я, Гудков Сергей Владимирович, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя учёной степени.

05.04.2024