

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 (МДЦ) – рецессивное X-сцепленное наследственное орфанное заболевание, которое вызвано мутациями в гене, кодирующем белок дистрофин. Патология характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, которая проявляется в раннем детстве и приводит к неспособности самостоятельно передвигаться уже во втором десятилетии жизни и, в конечном итоге, к гибели от прекращения работы мышц, обеспечивающих дыхание. Наиболее продвинутым подходом считаются разработки методов генную терапию, которые позволили бы восстановить или хотя бы повысить уровень дистрофина в мышечных клетках. Принципиальная трудность заключается в рекордных размерах дистрофина и, соответственно, его гена, длина которого в разы превышает емкость вирусов, используемых для генотерапии. Поэтому не ослабляется значимость совершенствования методов традиционной фармакотерапии, особенно исследований фундаментальных молекулярно-клеточных процессов, которые позволят устранить вторичные внутриклеточные нарушения, вызванные МДЦ. К числу таких нарушений относятся митохондриальная дисфункция, и сопряженные с ней нарушения ионного, прежде всего кальциевого гомеостаза миоцитов, биоэнергетики клеток, их окислительно-восстановительного статуса, программируемой гибели. Из этого краткого перечисления очевидно, почему диссертационная работа М.В. Дубинина посвящена именно исследованию митохондриальной дисфункции при миодистрофии Дюшенна и устранению ее последствий. Несомненно, что коррекция и устранение нарушений функционирования мышечных клеток позволит улучшить качество жизни пациентов. В этой связи актуальность и научная значимость диссертационного исследования Михаила Васильевича не вызывают сомнений.

В разделе диссертационной работе Дубинина М.В. логично рассматриваются несколько важных вопросов. Вначале автор описывает феномен митохондриальной дисфункции в скелетной и сердечной мускулатуре мышей линии *mdx* с миодистрофией Дюшенна. Это позволило выделить ряд маркерных систем, на которые в следующих частях работы

производится воздействие. В следующей части работы показано влияние известного терапевтического агента, глюкокортикоида дефлазакорта на развитие организменных и митохондриальных нарушений у мышей линии *mdx*. В дальнейшем автор шаг за шагом демонстрирует, что, влияя на различные митохондриальные системы (калиевые каналы, МРТ пора), и посредством метаболического репрограммирования уридином, можно улучшить как качество митохондрий в клетке, так и клеточную и тканевую морфологию у животных с миодистрофией Дюшенна. В последней части работы М.В. Дубинин применяет достаточно инновационный подход, связанный с митохондриальной трансплантацией, где демонстрирует, что, вводя в мышцы больных мышей аллогенные митохондрии здоровых животных, можно частично избавиться от воспаления и фиброза мышечной ткани и увеличить мышечную силу. Остроумным приемом явилось, на наш взгляд, селективное флуоресцентное мечение аллогенных митохондрий, которые инъецировали в мышцы животным. Это позволило обнаружить захват митохондрий мышечными клетками интактных животных спустя целую неделю после инъекции. Любопытно, что меченые митохондрии имели перинуклеарную локализацию. К сожалению, автор не привел в автореферате аналогичных изображений для контрольных животных.

В целом комплексная оценка патологии и ее терапии на организменном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях является большим достоинством данного исследования. Такой подход был реализован, благодаря использованию автором широкого спектра современных методов клеточной биологии и морфологии, биофизики, биохимии, молекулярной биологии и физиологии. Все это позволило убедительно проиллюстрировать автореферат и представить в его ограниченном объеме надежную доказательную базу.

В параграфе «Заключение» М.В. Дубинина подытожил и логично изложил основные результаты работы. Учитывая это, «Выводы» можно было представить в более лаконичном виде, не повторяя, по сути, «Заключение». Это замечание имеет чисто технический характер и не умаляет достижений диссертационного исследования Михаила Васильевича.

Результаты диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых отечественных и международных изданиях (17 публикаций WOS/Scopus/RSCI), доложены на конференциях разного уровня, что является свидетельством заинтересованности научного сообщества данным исследованием.

Анализ автореферата убедительно свидетельствует, что диссертационное исследование Дубинина Михаила Васильевича является самостоятельной законченной работой. Материалы диссертации позволили автору сделать аргументированные заключения и выводы. Считаю, что диссертационная работа М.В. Дубинина «Дисфункция митохондрий в экспериментальной модели мышечной дистрофии Дюшенна у мышей: механизмы и возможные подходы к коррекции» полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Дубинин Михаил Васильевич, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Сурин Александр Михайлович,
доктор биологических наук,
Специальность 3.3.3 – Патологическая физиология

10.04.2024

Главный научный сотрудник лаборатории
фундаментальных и прикладных проблем боли
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»

Адрес: Россия, 125315 Москва, Балтийская ул., 8

Тел: 8(916)498-9413

e-mail: surin_am@mail.ru

Подпись Сурина А.М. заверяю

«10» 04 (подпись) 2024 г.