

Отзыв на автореферат диссертационной работы

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)

Дистрофия Дюшенна – это рецессивное X-сцепленное наследственное заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина, приводящее к мышечной слабости из-за атрофии мышц и развивающееся в сочетании с сердечно-сосудистыми, костно-суставными и психическими нарушениями. Однако несмотря на то, что развитие дистрофии Дюшенна обусловлено потерей белка дистрофина, комплексный характер нарушений при этом заболевании предполагает применение дополнительных, наряду с генной терапией, подходов для его лечения. В связи с этим, актуальность поставленной цели, заключающейся в изучении роли митохондриальной дисфункции в прогрессировании патологии скелетных мышц и сердца у дистрофин-дефицитных мышей линии mdx, а также в изучении влияния различных терапевтических подходов на структурно-функциональные параметры митохондрий и поперечно-полосатых мышц mdx-мышей, не вызывает сомнения.

В качестве основных результатов, представленных в автореферате диссертационной работы, можно отметить следующие: (1) Впервые показано, что в четырехглавой мышце бедра дистрофин-дефицитных мышей линии mdx наблюдается изменение формы и ультраструктуры (исчезновение плотных гранул из матрикса, деформация крист) митохондрий, угнетение окислительного фосфорилирования, развитие окислительного стресса, снижение активности транспорта ионов кальция и калия, что вносит вклад в прогрессирование патологических изменений в скелетной мышце; (2) В митохондриях сердца mdx-мышей наряду с изменениями, проявляющимися в увеличении эффективности окислительного фосфорилирования и улучшении рециклизации ионов кальция, зафиксировано развитие окислительного стресса и нарушение гомеостаза ионов калия, что может способствовать развитию электрофизиологических нарушений, а также развитию фиброза и гипертрофии сердечной мышцы; (3) Впервые показано, что кортикостероид дефлазакорт, применяемый в терапии дистрофии Дюшенна, улучшал параметры дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий в четырехглавой мышце бедра mdx-мышей, но угнетал способность органелл буферизовать и удерживать большие концентрации ионов кальция; (4) Выявлено, что метаболический модулятор уридин улучшал функциональную активность митохондрий поперечно-полосатых мышц у дистрофин-дефицитных мышей, но не предотвращал дегенеративные изменения волокон скелетной мышцы у этих животных; (5) Показано, что активация кальций-зависимого калиевого канала с помощью производного бензимидазола NS1619 сопровождалось улучшением ультраструктуры и функциональной активности митохондрий в поперечно-полосатых мышцах mdx-мышей, что способствовало уменьшению уровня окислительного стресса; (6) Обнаружено, что ингибирование поры митохондриального перехода проницаемости (МРТ-поры) с помощью циклического пептида алиспоривира приводило к улучшению способности митохондрий аккумулировать ионы кальция, что сопровождалось нормализацией электрофизиологических параметров сердечной мышцы у mdx-мышей. Результаты исследования расширяют фундаментальные представления о структурно-функциональных изменениях в митохондриях поперечно-полосатых мышц при развитии

миодистрофии. Практическое значение полученных данных состоит в том, что они могут быть использованы в разработке новых подходов для улучшения функционирования поперечно-полосатых мышц при миодистрофиях.

Достоверность результатов исследования основана на использовании адекватных методов исследования (физиологических, гистологических, биофизических, биохимических, молекулярно-биологических), а также на статистической обработке данных при достаточном объеме выборок. По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ, из них 17 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 11 тезисов докладов. Автореферат полностью отражает материалы диссертационного исследования.

Имеется одно замечание. На стр. 12 сказано, что «...В отдельных саркомерах в области I-дисков наблюдается расширение промежутков между актиновыми протофибриллами» в скелетной мышце mdx-мышей. Однако на представленном ниже рисунке 3 этого не видно.

Высказанное замечание не имеет принципиального характера и я считаю, что диссертационная работа «Дисфункция митохондрий в экспериментальной модели мышечной дистрофии Дюшенна у мышей: механизмы и возможные подходы к коррекции» Дубинина Михаила Васильевича удовлетворяет требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), а сам соискатель, Дубинин М.В., заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология (биологические науки).

03.04.2024

Главный научный сотрудник с возложением  
обязанностей заведующего лабораторией  
структуры и функций мышечных белков  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института теоретической и  
экспериментальной биофизики  
Российской академии наук (ИТЭБ РАН),  
доктор биологических наук  
(специальность 03.01.02 - биофизика)

Вихлянцев Иван Милентьевич

142290, Московская область, город Пушкино, улица Институтская, 3, ИТЭБ РАН, тел.: +7925 287-40-90,  
e-mail: [ivanvikhlyantsev@gmail.com](mailto:ivanvikhlyantsev@gmail.com)