

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дольского Александра Алексеевича  
“Некодирующие РНК в патогенезе заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой”, поданной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 —Молекулярная биология

В популяции человека часто встречаются заболевания, которые связывают с увеличением ЦГГ повтора в промоторной области гена *FMR1*. К таким заболеваниям можно отнести синдром тремора и атаксии, а также синдром первичной овариальной недостаточности, ассоциированные с ломкой X-хромосомой. Стоит отметить, что механизмы развития проявлений этих заболеваний остаются неизвестными. Считается, что микроРНК могут участвовать в регуляции активности гена *FMR1* и быть связаны с развитием данных заболеваний, в случае пациентов с премутантным аллелем гена *FMR1*, который характеризуется экспансией ЦГГ повтора (от 55 до 200 триплетов ЦГГ) в 5'-НТО мРНК гена *FMR1*.

На сегодняшний день методов лечения заболеваний, связанных с ломкой X-хромосомой, не существует. Установить риск развития данных заболеваний у пациентов с полной мутацией (более 200 триплетов ЦГГ) можно с использованием генетического тестирования размера ЦГГ повтора. Однако у носителей премутационного аллеля по этим данным невозможно установить степень проявлений синдрома тремора и атаксии, а также синдрома первичной овариальной недостаточности. В этом случае маркером для обнаружения возможности развития болезней может служить уровень экспрессии определенных некодирующих микроРНК, участвующих в изменении активности гена *FMR1*. Таким образом, детальное исследование участия некодирующих РНК в развитии заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, позволит создать новые методы диагностики, что поможет пациентам начать раннюю медикаментозную терапию для купирования проявления синдромов. Однако на сегодняшний день существует мало данных о роли микроРНК в патогенезе этих заболеваний.

В связи с этим диссертационная работа Александра Алексеевича, направленная на исследование уровня экспрессии различных микроРНК и их роли в регуляции активности гена *FMR1*, несомненно, представляется актуальной в научном и практическом плане.

По материалам, представленным в автореферате, следует отметить, что работа выполнена логично с последовательным переходом от клеточных культур пациентов с разными вариантами гена *FMR1* к модельным животным. В работе представлены и достигнуты актуальные цели и задачи, имеющие как научную ценность, так и

практическую значимость.

В автореферате представлены данные по уровню экспрессии различных микроРНК в клеточных культурах, полученных от пациентов, обладающих нормой, премутацией, а также метилированной и неметилированной полной мутацией гена *FMR1*, а также в головном мозге мышевой модели FXTAS. Разработана модель, которая позволяет провести анализ взаимодействия микроРНК с 3'-НТО мРНК гена *FMR1*. Установлено, что микроРНК hsa-miR-139-5p может быть исследована в качестве возможного раннего диагностического маркера развития заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой.

Совокупность выполненных исследований является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены обоснованные решения, которые могут послужить основой для создания новых диагностических методов для прогнозирования развития заболеваний, связанных с ломкой X-хромосомой. Убедительными представляются и выводы, описанные в автореферате. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК и цитируемых в базах Web of Science и Scopus.

Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК РФ в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Дольский Александр Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 «Молекулярная биология».

Доктор биологических наук, доцент, заместитель директора Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ по научной работе, заведующий лабораторией молекулярной патологии, доцент кафедры фундаментальной медицины

Пустыльняк Владимир Олегович

дата 05.04.2022

Адрес организации: 630090, г. Новосибирск, улица Пирогова, дом 2, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», тел.: +7 (383)363-40-08, e-mail: [pustylnyak@post.nsu.ru](mailto:pustylnyak@post.nsu.ru)

Подпись Пустыльняк Владимир  
Специалист Управления кадров НГУ

« 05 » 04 2022

