

## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертации Юдкина Дмитрия Владимировича «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы»,

#### поданной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Диссертационная работа посвящена изучению заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой. Данные заболевания являются острой проблемой здравоохранения, так как обладают высокой распространенностью, сложным механизмом патогенеза, а также с сложны для диагностики, прогноза и лечения. К этой группе заболеваний относятся: синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белл), синдром атаксии/тремора и синдром первичной овариальной недостаточности. Все они развиваются из-за экспансии повторов в промоторной области гена *FMR1*. В случае синдрома Мартина-Белл происходит прекращение работы гена и развитие умственной отсталости, в случае двух других синдромов происходит изменение уровней мРНК и белка, которое носит патологический характер.

В этой связи диссертационная работа Юдкина Д.В., посвященная исследованию патогенеза заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, разработке методов их диагностики и лечения является актуальным законченным научным исследованием, цели и задачи которого абсолютно обоснованы. Также большинство представленных результатов являются новыми и получены впервые. В частности, в ходе работы автором исследована соматическая нестабильность повторов CGG в культурах клеток пациентов и лабораторных мышах. Разработана схема расчета индекса соматической нестабильности и показано как экспансия влияет на головной мозг пациентов.

Предложен интересный метод определения наличия ломкого сайта на X-хромосоме с помощью гибридизации зондов, несущих два гена из дистальной части хромосомы, один из которых *FMR1*, а второй *GPR50*, который маркирует фрагмент ближе к теломере. Очень важно практическое значение этого подхода, так как он использован для диагностики пациентов в медико-генетической консультации. Автором диссертации исследована природа ломкости хромосом на примере ломкого сайта в локусе *FMR1*. Составлена модель образования этого сайта с участием таких ферментов как геликаза, топоизомераза I, ДНК-полимераза  $\alpha$  и индуктор ломкости 5-фтордезоксисуридин.

При поиске путей лечения заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, исследованы одобренные FDA препараты для подавления гистоновых деацетилаз и утверждается, что они не могут служить перспективными веществами для лечения исследуемых патологий.

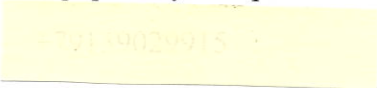
Работа проведена с использованием самых современных методик исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной постановкой целей экспериментов и выбором адекватных методов анализа данных. Основные положения диссертации опубликованы в двадцати статьях в журналах рекомендованных перечнем ВАК РФ. Замечаний к автореферату нет.

Подводя итог, следует заключить, что диссертация Д.В. Юдкина представляет собой законченное оригинальное исследование с высокой степенью новизны. Выносимые на защиту положения имеют хорошую доказательную базу. Сделанные заключения обоснованы и логически вытекают из приведенных в автореферате материалов.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Юджина Д.В. является законченной научно-квалификационной работой, которая полностью соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

#### Рецензент

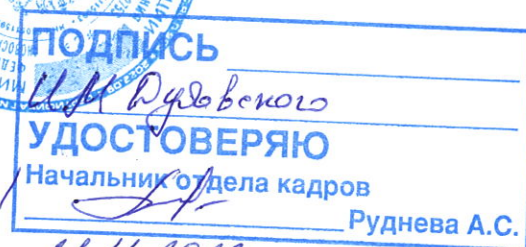
Доктор биологических наук (03.02.05 - энтомология),  
Заведующий Лабораторией Биологической Защиты  
Растений и Биотехнологии, Профессор Кафедры  
Защиты растений Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Новосибирский государственный  
аграрный университет»

  
dubovskiy2000@yahoo.com

  
Иван Михайлович Дубовский

Подпись Дубовского Ивана Михайловича заверяю

Начальник отдела кадров



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный аграрный университет»

Почтовый адрес: 630039, Добролюбова 160, Новосибирск, Россия

Тел.: (383) 267-38-11, факс: 264-26-00 E-mail: rector@nsau.edu.ru