

**Отзыв на автореферат диссертации Юджина Дмитрия Владимировича на тему
«Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы»
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.3 – молекулярная биология**

Синдром ломкой X-хромосомы (FXS) — наиболее распространенное моногенное X-сцепленное заболевание, вызывающее аутизм и умственную отсталость. Причиной синдрома является экспансия CGG-повтора в первом экзоне гена *FMRI*, увеличение копий которого до 200 единиц и более называется полной мутацией и приводит к репрессии транскрипции гена. Носители меньших экспансий имеют от 55 до 200 копий повтора CGG, что определяется как премутация, при этом транскрипция гена *FMRI* у них повышена. В верхнем диапазоне премутации (120–200 копий повтора) уровень белка FMRP может быть ниже нормы. Клинические проблемы, связанные с премутацией, вызваны токсичностью РНК, обусловленной повышенным уровнем мРНК FMR1 и понижением уровня белка FMRP. Токсичность РНК вызывает различные проблемы со здоровьем у носителей, включая, помимо прочего, синдром тремора/атаксии, ассоциированный с ломкой X (FXTAS), первичную недостаточность яичников, ассоциированную с ломкой X (FXPOI), и нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с ломкой X-хромосомой (FXAND). Частота FXS составляет 1:4000 мужчин, а частота премутации 1:113-1:259 женщин. При этом из-за особенностей молекулярной структуры большого числа копий CGG-повтора, молекулярно-генетическая диагностика этой динамической мутации затруднена. Поэтому комплексное исследование заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, а также оптимизация диагностических и терапевтических подходов является весьма актуальным и важным научным направлением.

В диссертационной работе Юджина Д.В. показано, что соматическая экспансия CGG-повтора у мышей вариабельна в различных тканях и зависит от возраста, при этом предложена схема расчета соматической нестабильности повтора. Кроме того, большой ценностью работы является разработка и апробация нового подхода молекулярно-цитогенетической визуализации ломкого сайта FRAXA с использованием двух зондов для флуоресцентной гибридизации *in situ*, так как визуализация этого ломкого сайта с помощью стандартных цитогенетических методов часто приводит к ложноположительной диагностике FXS. При этом большой научный интерес вызывает модель, описывающая образование редких ломких сайтов хромосом на примере сайта FRAXA, который, как показано в настоящем исследовании, является результатом недорепликации ориджина, локализованного в промоторном регионе гена *FMRI*. Полученные данные о соматической нестабильности и природе ломкого сайта FRAXA значительно расширяют понимание механизмов развития заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой. Несомненный практический интерес представляет положение о том, что реактиваторы деацетилаз гистонов не могут являться реактиваторами экспрессии гена *FMRI* и рассматриваться как потенциальные терапевтические агенты для борьбы с синдромом ломкой X-хромосомы. Этот результат работы поможет избежать ошибок в разработке терапевтических подходов к лечению больных с синдромом ломкой X-хромосомы.

Выводы, сделанные Юркиным Д.В. на основе обобщения полученных данных, и рекомендации имеют важное научное значение и являются значимыми для практического применения в области молекулярной биологии.

По объему выполненных исследований, значимости полученных научных результатов, хорошему уровню публикаций считаем, что диссертация Юркина Дмитрия Владимировича на тему «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Даем своё согласие на сбор, обработку, хранение и передачу наших персональных данных в работе диссертационного совета 64.1.001.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный сотрудник лаборатории цитогенетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)
к.б.н. (03.02.07 – генетика)

Толмачева Екатерина Николаевна

Врио директора НИИ медицинской генетики,
заместитель директора по научной работе
Томского НИМЦ,
руководитель лаборатории онтогенетики,
заместитель директора по научной работе
НИИ медицинской
генетики Томского НИМЦ
д.б.н. (03.02.07 – генетика), профессор РАН

Лебедев Игорь Николаевич

Подписи Е. Н. Толмачевой и И. Н. Лебедева заверяю
заместитель директора по научно-организационной
работе и внешним связям Томского НИМЦ,
ученый секретарь Томского НИМЦ
к.б.н.



Хитринская Ирина Юрьевна

Томский НИМЦ
634050, г. Томск, Наб. р. Ушайки, д. 10.
Тел. 8 (3822) 51-11-09; e-mail: center@nimc.ru

24.11.2023