



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки**  
**Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта**  
**Российской академии наук**  
**(ИМБ РАН)**

Бавилова ул., д. 32, ГСП-1, В-334, Москва, 119991; Для телеграмм: Москва ИМБ РАН В-334,  
тел. 8-499-135-23-11, 8-499-135-11-60; факс 8-499-135-14-05, E-mail: [isinfo@eimb.ru](mailto:isinfo@eimb.ru)  
ОКПО 02699501, ОГРН 1037736018066, ИНН/КПП 7736055393/773601001

27.10.2023 № 12312-2171

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель директора Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
науки Института молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта Российской академии  
наук доктор биологических наук

Иванов Александр Владимирович

« 27 » октября 2023 г.



**Отзыв ведущей организации**  
**на диссертационную работу Юдкина Дмитрия Владимировича «Молекулярно-**  
**биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы», представленную на соискание**  
**ученой степени доктора биологических наук по специальности**  
**1.5.3. – молекулярная биология**

**Актуальность темы исследования и ее связь с планами отраслевой науки**

Заболевания, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, вызваны мутацией – экспансией повторов в промоторной области гена *FMRI*. В зависимости от размера повтора различают несколько аллелей, в том числе полную мутацию, которая приводит к развитию синдрома ломкой X-хромосомы. Данный синдром, также называемый синдромом Мартина-Белл, является наиболее распространенной формой наследственной умственной отсталости у человека после синдрома Дауна. В настоящее время данная патология не излечима, применяется лишь симптоматическая терапия. Учитывая распространенность заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, и сложность механизмов их развития, цели и задачи диссертационной работы Д.В. Юдкина являются крайне актуальными.

Диссертационная работа Д.В. Юдкина выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы, проводимой в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые представлены данные о различиях степени соматической экспансии повтора CGG у модельных мышей и ее зависимости от возраста животного. Предложена оптимизированная схема расчёта индекса соматической нестабильности повтора CGG, которая не зависит от эффективности амплификации различных аллелей гена *FMR1*. Автором разработан молекулярно-цитогенетический подход для визуализации ломкого сайта FRAXA в гене *FMR1*, выявлены паттерны локализаций зондов, которые характерны для нормальных и патологических аллелей. С использованием этого подхода проведен анализ X-хромосом пациентов с подозрением на синдром ломкой X-хромосомы. В диссертационной работе исследованы причины образования ломкого сайта FRAXA, выявлена недорепликация увеличенного участка. На основе полученных данных впервые предложена модель образования ломкого сайта FRAXA. Автором впервые исследовано влияние ромидепсина и вориностата – ингибиторов деацетилаз гистонов, на экспрессию гена *FMR1* в культуре клеток человека.

Фундаментальное значение результатов, полученных в диссертационной работе Д.В. Юдкина, заключается в их значительном вкладе в комплексное представление о механизмах развития заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, а также о путях их диагностики и терапии. Таким образом, научная новизна представленной работы несомненна.

### **Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов**

Работа Юдкина Д.В. имеет важное практическое значение. Подход для визуализации ломкого сайта FRAXA уже успешно используется для диагностики пациентов с подозрением на синдром ломкой X-хромосомы. Метод оказался очень удобным для многих медико-генетических консультаций в связи с тем, что амплификация увеличенного CGG повтора крайне затруднена и не во всех случаях возможна, а цитогенетические методы более доступны и применяются во многих учреждениях здравоохранения.

Разработанный метод расчёта индекса соматической нестабильности повтора CGG может быть использован в медико-генетическом консультировании для прогноза развития заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой.



Результаты, полученные при исследовании влияния ингибиторов деацетилаз гистонов на реактивацию гена *FMRI*, вносят вклад в разработку методов лечения заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Достоверность представленных в диссертации Д.В. Юдкина результатов обеспечена применением самых современных и адекватных задач методик, правильным выбором модельных объектов, большим объемом полученных данных и их детальным анализом. Цель и задачи исследования сформулированы четко и соответствуют названию и профилю диссертации.

Выводы, представленные в работе, корректны и соответствуют полученным результатам. Положения, выносимые на защиту, сформулированы убедительно и отражены в соответствующих главах. Обсуждение полученных результатов детальное и выполнено на основе современных представлений об экспансионных заболеваниях. В обзоре литературы и обсуждении результатов использована современная и актуальная научная литература.

Материалы диссертационной работы представлены на многочисленных российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 20 научных статей в журналах из перечня ВАК.

### **Общая оценка работы.**

Диссертация представлена на 249 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы, посвященных результатам и их обсуждению, заключение, выводы, список литературы и приложения. Диссертация содержит 38 рисунков и 8 таблиц. Список цитируемой литературы включает 466 источников.

Введение к диссертационной работе соответствует требованиям ВАК. В нем представлено обоснование актуальности работы, которая не вызывает сомнений. Из актуальности логично следуют цель и задачи. Во введении представлена новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Также тут представлены «основные положения, выносимые на защиту». Они полностью соответствуют выводам, представленным в конце диссертации, и подтверждаются списком публикаций из 20 статей. Во введении приводится информация о вкладе автора в работу и апробации результатов на российских и международных конференциях.

В главе 1 представлен очень подробный обзор литературы. Автор провел анализ публикаций по направлению исследований с 1943 по 2022 год. В обзоре литературы описаны молекулярные механизмы развития заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, и их клинические проявления. Также, в этом разделе рассмотрены различные аспекты и механизмы

гетерохроматинизации локуса *FMRI*, и влияние микроРНК и RAN-трансляции на патогенез фраксопатий. Очень подробно описаны вероятные механизмы соматической нестабильности повторов и ломкости хромосом. Большой раздел посвящен методам диагностики и терапии заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой.

Глава 2 «Материалы и методы» представлена на 22 страницах и подробно описывает все, использованные в диссертации, экспериментальные процедуры. В начале раздела приведена информация об использованных моделях: лабораторных мышах и клеточных линиях. Далее автор дает исчерпывающую информацию о широком спектре использованных в работе методов и подходов. Описание методик соответствует общепринятым нормам. Все использованные методы и подходы адекватны целям и задачам работы.

В Главе 3 автор описывает результаты исследования соматической нестабильности повтора CGG как на примере модельных объектов, так и у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с ломкой X-хромосомой. Здесь же приводится метод количественной оценки соматической нестабильности – индекс соматической нестабильности и анализ взаимосвязи этого критерия с изменениями на уровне головного мозга у пациентов.

В главе 4 приводится описание разработки метода молекулярно-цитогенетической визуализации ломкого сайта FRAXA. В этой же главе подробно описан пример использования такого подхода для диагностики и выявления ломкого сайта FRAXA при исследовании клинического семейного случая умственной отсталости, сопряженной с ломкой X-хромосомой.

В Главе 5 представлена схема образования ломкого сайта FRAXA, которая основана на недорепликации увеличенного повтора CGG при вхождении клетки в митоз.

В Главе 6 приведены результаты исследования влияния ромидепсина и вориностата на экспрессию гена *FMRI*.

В разделе Заключение приводится общий анализ полученных результатов.

В целом, представленная работа изложена логично и последовательно. Рисунки полностью отражают полученные результаты и позволяют оценить их достоверность. Выводы однозначно обоснованы, четко сформулированы и соответствуют результатам экспериментов.

#### **Замечания к диссертационной работе**

Замечаний по представленной работе немного. В тексте имеется небольшое количество опечаток. В Главе 1 на стр. 57 во 2 строке снизу написано «с разрешением в несколько хромосомных бэндов, т.е. несколько м.п.н. (Mrasek et al., 2010).» Следует указать, какие бэнды имеет ввиду автор источника, и при каком разрешении G-бэндов на кариотип приведена цитата. В



Главе 2 Материалы и методы на стр. 99 в первом абзаце сверху нужно уточнить, в каких единицах вычисляется митотический индекс. В Главе 4 на стр. 142 в последней строке несогласование: «четкий сигнал двух зондов на двух хроматидах», тогда как по смыслу необходимо «при этом виден четкий сигнал двух зондов на второй хроматиде». В таблицу 5 на стр. 147 не внесены результаты статистической обработки, хотя на стр. 148 при описании достоверности отличий есть ссылка на эту таблицу. В таблице 6 не указана концентрация 5-фтордезоксимуридина, и в каких единицах указан митотический индекс.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание, включает все основные разделы, текст четко структурирован, результаты проведенных исследований хорошо проиллюстрированы.

### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты, изложенные в диссертации, представлены в 20 публикациях в рецензируемых изданиях, соответствующих требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Юдкина Дмитрия Владимировича «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, является законченной научной работой, в которой проведено комплексное исследование молекулярных механизмов патогенеза синдрома ломкой X-хромосомы с использованием самых современных подходов.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, а также методологическому и методическому уровню полученных результатов рассматриваемая диссертационная работа полностью соответствует критериям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре Лаборатории молекулярной кариологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Семинар прошел 25.10. 2023 (протокол № 10-23).

Сведения о составителе отзыва:

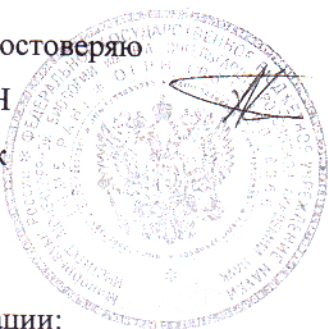
Муравенко Ольга Викторовна, доктор биологических наук по специальностям 03.01.03 – «Молекулярная биология» и 03.02.07 – «Генетика», профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной кариологии ИМБ РАН

Электронная почта: omur@eimb.ru

Подпись Муравенко О.В. удостоверяю

Ученый секретарь ИМБ РАН

кандидат ветеринарных наук



Бочаров Александр Анатольевич

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

Почтовый адрес: ГСП-1, 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН.

Тел. : +7(499) 135-23-11, +7(499) 135-11-60

Адрес официального сайта: <https://www.eimb.ru/>

Электронная почта: isinfo@eimb.ru