

**В Диссертационный совет Д 003.011.01 на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и  
генетики Сибирского отделения Российской академии наук»**

**Отзыв официального оппонента**

о диссертации Елены Евгеньевны Корболиной «Выявление генов, с которыми ассоциировано развитие ранних нейродегенеративных изменений у крыс OXYS с использованием конгенных линий» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07– генетика

Познание молекулярно-генетических механизмов старения и развития ассоциированных с ним заболеваний является приоритетной задачей современной науки о жизни. Исключительно актуальными рассматриваются способы фармакологической коррекции болезней пожилого возраста. Работа Корболиной Е.Е. посвящена выявлению генов, с которыми ассоциировано развитие ранних нейродегенеративных патологий у крыс, моделирующих возрастную макулярную дегенерацию и катаракту у людей. На уникальной генетической модели преждевременного старения – крысах OXYS, - показано, что изменения в сетчатке и мозге крыс во многом воспроизводят картину болезни Альцгеймера. Выявлены два локуса количественного признака на первой хромосоме, ассоциированные с развитием у крыс OXYS ранней катаракты, ретинопатии и характерных поведенческих признаков. На сконструированных в ходе работы конгенных линиях крыс WAG\OXYS-1.1 и WAG\OXYS-1.2 выявлены функциональные группы генов, с изменениями экспрессии которых может быть связано развитие ранних нейродегенеративных изменений.

Диссертация представлена на 217 страницах печатного текста и написана по стандартной схеме: введение, обзор литературы, материалы и

методы, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы.

Во «Введении» автор четко формулирует цель и конкретные задачи исследования. Е.Е. Корболина отчетливо понимает теоретическую и практическую ценность своей работы – ее данные могут быть востребованы при поиске новых мишеней для создания препаратов, направленных на профилактику преждевременного старения и связанных с ним заболеваний.

Изложенный на 46 страницах «Обзор литературы» свидетельствует о прекрасных аналитических способностях диссертанта, глубине ее знаний по предмету исследования и ширине охвата проблем преждевременного старения. Список цитированной литературы включает 13 источников на русском языке и 729 – на английском. Не могу согласиться с отнесением «низкого уровня образования» (см. стр. №14) к факторам риска когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Своего отношения к этой цитате Е.Е. Корболина не обозначила.

В главе «Материалы и методы», изложенной на 13 страницах, в достаточной степени подробности представлены использованные физиологические, морфологические, биохимические и, главное, молекулярно-генетические методы, а также биоинформационный анализ. Хотя в автореферате говорится о том, что офтальмологические осмотры проводились д.м.н. А.Ж. Фурсовой, в тексте диссертации эта информация отсутствует. Вряд ли забой животных проводили «для исследования методом световой микроскопии» (см. стр. №59).

В первом разделе главы «Результаты» проводится оценка метаболического состояния мозга крыс методом  $P^{31}$ -ЯМР спектроскопии и делается ответственный вывод о том, что дисфункция митохондрий не является первопричиной преждевременного старения крыс OXYS.

Во втором разделе излагаются результаты анализа локусов количественного признака (QTL-анализа), на основании которых была

сформулирована гипотеза о существовании на первой хромосоме крыс OXYS двух локусов количественного признака, ассоциированных с проявлением ряда признаков преждевременного старения.

В дальнейшем излагаются результаты по созданию двух конгенных линий крыс и их характеристики с использованием микроскопических исследований, поведенческих тестов, а также метода магнитно-резонансной томографии.

Е.Е Корболиной было проведено картирование границ выявленных в ходе работы локусов количественного признака на основании сравнительного анализа однонуклеотидных полиморфизмов, специфически представленных в кДНК крыс родительских (OXYS и WAG), и сконструированных конгенных линий (WAG\OXYS-1.1 и WAG\OXYS-1.2) по данным массового параллельного секвенирования. На основании полученных данных соискатель составила список генов-кандидатов, потенциально оказывающих влияние на развитие нейродегенеративных процессов в раннем возрасте. В список вошли, в том числе, гены, в последовательности которых в ходе работы были выявлены несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы: 19 генов, расположенных в картированных локусах первой хромосомы, и 2 гена, ассоциированные с развитием болезни Альцгеймера согласно анализу литературных данных.

Соискателем впервые получены и проанализированы данные по масштабному изменению экспрессии генов в сетчатке крыс OXYS и крыс конгенных линий WAG\OXYS-1.1 и WAG\OXYS-1.2 на доклинической стадии развития ретинопатии. Из полученных данных следует, что развитие заболевания у конгенных крыс происходит на фоне нарушения баланса экспрессии генов, связанных с метаболизмом жирных кислот и липидов, метаболизмом ДНК, и воспалительным ответом. Соискатель отмечает, что потенциально эти же гены могут оказывать влияние на развитие ранней

катаракты и ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации, у крыс родительской линии OXYS. Принципиально важно, что клинические и морфологические признаки ретинопатии различны у крыс родительской линии OXYS и крыс конгенных линий WAG\OXYS-1.1 и WAG\OXYS-1.2. Таким образом, полученные Е.Е. Корболиной данные определяют основы для дифференциального подхода к выяснению роли и значимости выделенных генов-кандидатов в развитии ранних нейродегенеративных процессов.

Представленные в работе Е.Е. Корболиной данные имеют особую ценность для фундаментальных исследований доклинических стадий нейродегенеративных заболеваний, а также исследований, нацеленных на поиск адекватных маркеров, новых терапевтических мишеней и создание препаратов, направленных на успешную профилактику заболеваний пожилого возраста.

Замечания по тексту диссертации немногочисленны и не снижают общего исключительно благоприятного впечатления от работы Е.Е. Корболиной: так, на странице № 2 автореферата и странице № 8 диссертационной работы пропущено слово «старения» в тексте «...признаков ускоренного *старения* мозга...», на рисунке №2 (страница №74 диссертационной работы) фигурирует подпись «нуклеотид трифосфаты» вместо «нуклеозид трифосфаты».

Результаты работы изложены в 12ти публикациях в рецензируемых журналах и апробированы на ряде отечественных и международных конференций.

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, все выводы аргументированы и сделаны на основании собственных данных.

В целом работа Корболиной Елены Евгеньевны «Выявление генов, с которыми ассоциировано развитие ранних нейродегенеративных изменений у крыс OXYS с использованием конгенных линий» является законченным

оригинальным исследованием, по актуальности, новизне, теоретической значимости и научно-практической пользе отвечающим требованиям ВАК и Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Елена Евгеньевна Корболина заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07– генетика.

Дымшиц Григорий Моисеевич,  
д.б.н., профессор,  
заведующий кафедрой естественных наук  
Специализированного учебно-научного центра  
Новосибирского государственного университета (СУНЦ НГУ),  
г. Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, 11/1  
тел. +7 (383) 330 30 11  
Email: fmsh@sesc.nsu.ru



*Дымшица Г.М.*  
*«24» 11 2015 г.*  
Начальник управления  
документоведения Ким С.Г.

*«24» ноября* 2015 г.