

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кожевниковой Оюны Суранзановны «Изменения транскриптома сетчатки крыс OXYS с возрастом при развитии ретинопатии», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика

Работа О.С. Кожевниковой посвящена важной проблеме – исследованию возрастной макулярная дегенерации (ВМД) – нейродегенеративному заболеванию тканей глазного дна, которое является одной из главных причин утраты зрения у человека в возрасте старше 60 лет. Молекулярно-генетические механизмы развития ВМД, способствующие переходу возрастных изменений сетчатки в патологический процесс, всё ещё не известны. Уникальной моделью ВМД является созданная в ИЦиГ СО РАН линия преждевременно стареющих крыс OXYS, у которых уже в молодом возрасте выявляется ретинопатия, по клиническим проявлениям и морфологическим признакам соответствующая ВМД человека. Один из перспективных подходов к выявлению патогенетических механизмов, обуславливающих развитие комплексных заболеваний полигенной природы, - анализ профиля экспрессии генов на разных стадиях заболевания, и этот анализ можно проводить как раз на такой модели. В связи с этим актуальность диссертационной работы О.С.Кожевниковой, посвящённой изучению возрастных изменений транскриптома сетчатки линии преждевременно стареющих крыс OXYS, никаких сомнений не вызывает.

Исследование транскриптома сетчатки крыс в этой работе впервые выполнено на основе анализа данных массового параллельного секвенирования (RNA-seq). Установлены гены, экспрессия которых меняется с возрастом в сетчатке крыс OXYS при развитии ретинопатии и у контрольных крыс Вистар, не имеющих признаков ретинопатии. На основе полученных результатов Кожевникова делает обоснованный вывод о том, что возрастные изменения в сетчатке крыс сопровождаются количественными изменениями в уровне мРНК генов, участвующих в функционировании внеклеточного матрикса и иммунной системы. Путём межлинейных сравнений выявлено, что ретинопатия у крыс OXYS развивается на фоне изменения в сетчатке уровня мРНК сотен генов по сравнению с крысами Вистар, основная часть которых связана с иммунным ответом, воспалением, окислительным стрессом, Ca^{2+} гомеостазом и апоптозом.

В работе выполнена также оценка заболеваемости ретинопатией крыс конгенных линий, полученных переносом ассоциированных с признаками преждевременного старения локусов QTL 1-й хромосомы крыс OXYS в геном крыс WAG. Диссертантом обнаружено, что у конгенных животных проявляются признаки ретинопатии, свидетельствующие в пользу участия локусов QTL в развитии заболевания. Согласно результатам биоинформационного анализа, эти локусы обогащены генами, связанными с нейродегенерацией, в них значимо представлены гены из пути болезни Альцгеймера. Отобранные из локусов QTL гены-кандидаты стали основой для разработки целевого ДНК-микрочипа, с помощью которого показано, что в сетчатке крыс OXYS изменена экспрессия генов, продукты которых участвуют в процессинге белка-предшественника амилоида. С учётом этого автором выдвинуто предположение о возможной связи ретинопатии крыс OXYS с изменениями в метаболическом пути болезни Альцгеймера, в частности, с накоплением амилоидного пептида в сетчатке. Измерение

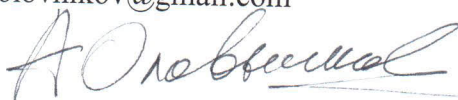
содержания амилоида в сетчатке выявило повышенный уровень патологической изоформы амилоида у крыс OXYS, в особенности в участках с выраженными нейродегенеративными изменениями. По мнению автора, усиленное накопление амилоида в сетчатке происходит в связи с нарушением гомеостатических взаимодействий между клетками пигментного эпителия, мембраной Бруха и наружными сегментами фоторецепторов.

Следует особо подчеркнуть, что в диссертационной работе использован широкий арсенал молекулярно-генетических методов: массовое параллельное секвенирование, ПЦР в реальном времени, вестерн-блоттинг, иммунофлуоресцентная и световая микроскопия. Работа О.С. Кожевниковой вносит существенный вклад в представления о механизмах патологий сетчатки. Результаты анализа дифференциальной экспрессии генов могут быть востребованы при поиске новых терапевтических мишеней для создания препаратов, направленных на профилактику и лечение ВМД. Практическое применение полученных данных диссертант, в частности, видит в применении разработанного ДНК-микрочипа для исследований профиля экспрессии генов на модельном объекте *Rattus norvegicus*.

Судя по представленным в автореферате материалам и публикациям, диссертация О.С. Кожевниковой «Изменения транскриптома сетчатки крыс OXYS с возрастом при развитии ретинопатии» - полноценная, весьма интересная и очень важная научно-исследовательская работа, выполненная с использованием современных молекулярно-генетических подходов. Выводы адекватны полученным результатам. По актуальности и теоретической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью удовлетворяет всем требованиям ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к работам на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени.

к.б.н., в.н.с. ФГБУН «ИБХФ» им. Н.М.Эмануэля РАН, Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина 4.; тел. 89262162928; e-mail: olovnikov@gmail.com

Алексей Матвеевич Оловников



Подпись Алексея Матвеевича Оловникова заверяю,

ученый секретарь ФГБУН «ИБХФ» им. Н.М.Эмануэля РАН,

к.х.н. Марина Михайловна Долгая

