

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 19 апреля 2017 г. протокол № 10

О присуждении **Телегиной Дарье Викторовне**
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярные механизмы гибели клеток в сетчатке крыс при старении и развитии ретинопатии» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 10.02.2017, протокол № 4 диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, пр. ак. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Телегина Дарья Викторовна, 1990 года рождения. В 2013 году Телегина Д.В. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 01.09.2013 г. по 31.08.2016 г. Телегина Д.В. обучалась в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. В настоящее время Телегина Д.В. работает в должности младшего научного сотрудника в секторе молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в секторе молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Колосова Наталия Гориславовна** – доктор биологических наук, профессор, заведующий сектором молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Айдагулова Светлана Владимировна** – доктор биологических наук, профессор, зав лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск
2. **Рябчикова Елена Ивановна** – доктор биологических наук, профессор, зав. группой микроскопических исследований, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН г. Новосибирск

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» г. Москва. В положительном заключении, подписанном председателем семинара биоэнергетики института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова академиком РАН Скулачевым В.П., заместителем по научной работе НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова академиком РАН Богдановым А.А., ведущим научным сотрудником ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессором, д.б.н., Бакеевой Л.Е. и утвержденном проректором ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», начальником управления научной политики и организации научных исследований, профессором, д.ф.-м.н. Федянином А.А. указано, что «Диссертационная работа Д. В. Телегиной является законченным, актуальным, оригинальным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Результаты исследования существенно дополняют фундаментальные знания об изменениях транскриптома сетчатки с возрастом и на ранних доклинических стадиях ретинопатии, аналогичной ВМД у людей, расширяют представления о патогенезе заболевания и возможных молекулярно-генетических предпосылках его развития. Результаты работы могут быть использованы в образовательных курсах по генетике, физиологии и нейробиологии, а также в научно-исследовательской работе Институтов и Университетов биологического и медицинского профиля. Работа имеет также большую практическую перспективу. Новые данные об особенностях изменения экспрессии генов-регуляторов клеточной гибели при нормальном старении и при развитии ретинопатии, об изменениях с возрастом глиальных клеток сетчатки, а также об изменениях клеток РПЭ на разных стадиях ретинопатии могут быть полезны при выборе потенциальных терапевтических

мишеней при создании новых препаратов, направленных на профилактику и лечение ВМД у людей.

Диссертация Д. В. Телегиной соответствует пунктам 9-10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно положению «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а её автор, Телегина Дарья Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.» Отзыв обсужден и утвержден на семинаре отдела биоэнергетики института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова 16 февраля 2017 г., протокол № 381.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из них по теме диссертации 8 работ, общим объемом 44 страницы, в том числе 4 статьи, опубликованные в научных рецензируемых изданиях и 4 тезиса в материалах всероссийских с международным участием конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. **Телегина Д.В.**, Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г., Кожевникова О.С. Экспрессия синтаз оксида азота в сетчатке крыс OXYS при развитии ретинопатии // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 87–93
2. **Telegina D.V**, Korbolina E.E, Ershov N.I, Kolosova N.G, Kozhevnikova O.S. Identification of functional networks associated with cell death in the retina of OXYS rats during the development of retinopathy // Cell Cycle. 2015. Vol.14. Issue 14 (22) P. 3544 – 56.
3. **Telegina D.V.**, Kozhevnikova O.S., Baiborodin S.I., Kolosova N.G. Contributions of age-related alterations of the retinal pigment epithelium and of glia to the AMD-like pathology in OXYS rats // Sci Rep. 2017. DOI: 10.1038/srep41533

На диссертацию и автореферат поступило 9 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Александрова М.А. - д.б.н., руководитель группы экспериментальной нейробиологии лаборатории проблем регенерации ФГБУН «Институт биологии развития им. Кольцова РАН» (г. Москва).
2. Бгатова Н.П. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией ультраструктурных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» (г. Новосибирск)
3. Беньковская Г.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физиологической генетики ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН» (г. Уфа)
4. Деев А. И. – к.б.н., доцент кафедры общей и медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» (г. Москва)
5. Иомдина Е. Н. – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» минздрава России (г. Москва)
6. Москалев А. А. – д.б.н., член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии ФГБУН «Институт биологии Коми НЦ УрО РАН» (г. Сыктывкар)
7. Трифонов В. А. – к.б.н., заведующий лабораторией сравнительной геномики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН» (г. Новосибирск)
8. Трунов А. Н. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (г. Новосибирск)
9. Черняк Б. В. – д.б.н., заведующий лабораторией биоэнергетики клетки НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова (г. Москва)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области клеточной биологии, цитологии и гистологии, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институтов в нашей стране по фундаментальным научным исследованиям механизмов старения и развития связанных с ним нейродегенеративных заболеваний, а также по анализу молекулярно-генетических процессов методами биоинформатики и системной биологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказано, что у преждевременно стареющих крыс OXYS развитие ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у людей, связано с нарушением способности клеток пигментного эпителия сетчатки к пролиферации. Доказано, что гибель клеток сетчатки происходит путем апоптоза, некроза и аутофагии, а проявлениям клинических признаков заболевания предшествуют значительные изменения в экспрессии генов, связанных с клеточной гибелью. Доказано также, что прогрессия ретинопатии сопровождается снижением функции иммунной системы и связана с макрофагальной дисфункцией глиальных клеток в сетчатке крыс OXYS.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые методом массового параллельного секвенирования (RNA-seq) изучены паттерны экспрессии генов в сетчатке крыс дикого типа Вистар и преждевременно стареющих крыс OXYS в возрасте 20 дней, т.е., в период отсутствия у последних клинических проявлений ретинопатии. Доказано, крысы Вистар и OXYS различаются паттернами экспрессии кластеров генов, ассоциированных с процессами развития, сигнальной трансдукцией и клеточной дифференцировкой, причем наибольшие различия связаны с генами, кодирующими структуру рецепторов, воспринимающих сигналы

активации апоптоза.

Изучены структурно-функциональные особенности пигментного эпителия и глиальных клеток в сетчатке крыс OXYS (микроглии, астроцитов и клеток Мюллера) в зависимости от возраста животных. Доказано, что нарушение способности клеток ретинального пигментного эпителия к делению и пролиферации проявляется в возрасте 20 дней и предшествует манифестации клинических признаков заболевания в сетчатке крыс OXYS. Доказано, что активная прогрессия ретинопатии у крыс OXYS происходит на фоне фагоцитарной дисфункции и активации астроцитов и клеток Мюллера.

Изучены возрастные изменения в распределении активированных макрофагов и микроглии в различных слоях сетчатки крыс Вистар и OXYS. Доказано отсутствие миграции активированных макрофагов и микроглии в фоторецепторный слой сетчатки в процессе развития у крыс OXYS ретинопатии, что связано с недостаточностью у них функции иммунной системы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представлены новые данные о молекулярно-генетических предпосылках развития ретинопатии, аналогичной ВМД у людей. На модели преждевременно стареющих крыс OXYS продемонстрированы особенности транскриптома и нейродегенеративных процессов в сетчатке глаз на ранних доклинических стадиях и в зависимости от возраста, что открывает новые возможности для разработки подходов к ранней диагностике заболевания, а также поиска терапевтических мишеней при разработке методов и средств лечения возрастных нарушений зрения человека.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты представляют интерес для биологических и медицинских научно-исследовательских организаций, занимающихся изучением и лечением нейродегенеративных заболеваний старческого возраста и других проблем геронтологии, и могут быть использованы в образовательном процессе высших учебных заведений

биологического и медицинского профиля.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы и подходы клеточной и молекулярной биологии, микроскопии и биоинформатики: иммуногистохимия, конфокальная микроскопия, полимеразная цепная реакция в реальном времени, вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ, массовое параллельное секвенирование – RNA-seq, функциональная аннотация дифференциально экспрессирующихся генов с помощью баз данных Gene Ontology, построение и анализ ассоциативных генных сетей.

Оценка достоверности результатов исследования показала высокую воспроизводимость полученных данных и наличие всех экспериментальных контролей. Интерпретация результатов о молекулярных механизмах гибели клеток в сетчатке крыс при старении и развитии ретинопатии учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии автора в планировании, проведении и обсуждении всех экспериментов, по результатам которых написана диссертация, представлении материалов и подготовки публикаций. Основные результаты получены автором самостоятельно.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 5. «Исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов», п. 6. «Молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных, малоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии», паспорта специальности 03.03.04 — клеточная биология, цитология, гистология.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям пункта 9, абзац 2 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской

