

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Федосеевой Ларисы Абрамовны «Экспрессия ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных крыс НИСАГ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационная работа Федосеевой Ларисы Абрамовны посвящена изучению роли генетических и биохимических факторов и механизмов артериальной гипертензии, одного из самых распространенных заболеваний сердечнососудистой системы. До 30% взрослого населения страдают повышением артериального давления, и с возрастом у лиц старше 65 лет распространенность увеличивается до 60%. Гипертония – многофакторное заболевание – это и генетическая предрасположенность, и образ жизни, стрессорные воздействия, нарушения водно-солевого обмена. Актуальность данной проблемы и необходимость использования разных современных подходов для ее решения не вызывает сомнений. Работа выполнена на уникальной созданной в ИЦиГ линии крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертонией (НИСАГ), что позволило исследовать механизмы возникновения и развития заболевания под действием стресса, и недостаточно изученные системы, такие как ренин-ангиотензиновые системы и связанные с их функционированием ключевые гены биосинтеза катехоламинов и простагландинов. Цель и задачи четко определены и обоснованы во вступительной части работы.

Работа диссертанта - капитальный труд и изложена на 262 страницах, с 48 рисунками, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, и выводы. Список литературы включает 993 источника.

Литературный обзор состоит из четырех разделов и изложен на 104 страницах, представляя собой отдельное произведение. В обзоре детально рассмотрена роль физиологических систем в повышении артериального давления и особое внимание уделено ренин-ангиотензиновой системе (РАС). Отдельный раздел в обзоре литературы посвящен ключевым ферментам биосинтеза простагландинов циклооксигеназам, их формам и регуляции. Также подробно рассматривается используемая в работе экспериментальная модель (крысы НИСАГ) артериальной гипертонии, индуцируемой стрессорными воздействиями. Последний раздел литературного обзора посвящен современным представлениям о механизмах возникновения гипертонии, и в особенности гипотезе единого пути развития этой патологии. Гипотеза двустадийного пути развития артериальной гипертонии положена в основу как постановки задач исследования (изучение экспрессии генов у крыс двух возрастов), так и обсуждения полученных результатов в последующих разделах работы. В целом, эта глава свидетельствует о глубине знаний соискателя, его понимании объекта исследования и стратегии поиска решения поставленных задач. Эрудиция и знание данных литературы автора не вызывают сомнений. Обзор написан хорошим языком, логически выстроен, в нем отражены современные представления, прекрасно иллюстрирован схемами и рисунками. Ощущается глубокое знание автором материала по поставленным вопросам. Может это и не входило в планы автора, но, на мой взгляд, обзор не пострадал бы от более подробного описания вклада генетических факторов в регуляцию артериального давления и их полигенного характера.

Использованные в работе методы анализа, подбора праймеров, ПЦР, секвенирования, статистической обработки результатов изложены в Главе 2 и отражают знакомство и владение автором современными молекулярными методами и подходами. Детально рассмотрен в этом разделе немаловажный вопрос нормализации, построения калибровочных кривых, что необходимо

для корректного определения уровня экспрессии выбранных для анализа генов.

В целом, комплексный и современный подход к решению поставленных в диссертационной работе задач привел к получению результатов, научная новизна которых несомненна, также как и их практическая значимость. Можно выделить следующие основные результаты, полученные и обсуждаемые диссертантом. В почках молодых крыс НИСАГ показано заметное повышение экспрессии гена ренина. Несмотря на это, автор относит данную линию крыс к группе моделей с низкорениновой формой гипертонии, поскольку у взрослых животных экспрессия ренина, как и других генов ренин-ангиотензиновой системы, снижена по сравнению с нормотензивными крысами. В продолговатом мозге и гипоталамусе у молодых крыс НИСАГ отмечено повышение экспрессии гена субстрата ренина – ангиотензиногена, что может вести к росту концентрации основного эффектора РАС ангиотензина II. Важен для формирования гипертензивного статуса и дисбаланс экспрессии ангиотензиновых рецепторов, выявленный у молодых крыс НИСАГ в этих отделах мозга и в надпочечниках. У этих животных изменена также экспрессия генов, относящихся к другим, «смежным» физиологическим системам: уровень экспрессии гена ключевого фермента биосинтеза простагландинов *Cox-2* повышен в обеих исследованных мозговых структурах и в надпочечнике, а тирозин-гидроксилазы *Th* – в гипоталамусе. В полном согласии с постулируемым двухступенчатым механизмом формирования гипертонического статуса, у взрослых крыс НИСАГ профиль экспрессии генов меняется: в надпочечниках и мозговых структурах экспрессия генов РАС практически не отличается от контрольной линии, в почках она снижена (как и экспрессия *Cox-2*), а в миокарде наблюдаются изменения, характерные для левовентрикулярной гипертрофии, а именно, рост экспрессии гена ангиотензин-превращающего фермента *Ace*.

Экспрессия *Th* у взрослых НИСАГ повышена в продолговатом мозге. Водная депривация заметнее влияет на экспрессию генов *Cox-2* и *Th* (чем на экспрессию генов РАС), повышая уровень мРНК первого из названных генов в почках сильнее, чем у крыс WAG, и второго – в гипоталамусе, в то время как у крыс WAG этот уровень остается неизменным.

Следует подчеркнуть, что данная работа имеет также большое практическое значение. Работа расширяет имеющиеся представления о механизмах становления стресс-чувствительного гипертензивного статуса. Прделанная работа важна для выявления молекулярных механизмов регуляции повышенного артериального давления и развития гипертензивного статуса как в покое, так и при эмоциональном стрессе. Кроме того, данные об экспрессии генов у гипертензивных и нормотензивных крыс могут быть полезны для дальнейших исследований с целью разработки новых фармакологических препаратов с гипотензивным действием.

Основное содержание диссертации с достаточной полнотой отражено в автореферате и в 24 опубликованных работах и тезисах. Результаты апробированы на международных и российских научно-практических конференциях. Высоко оцениваю представленную на защиту диссертационную работу, ее теоретическую и практическую значимость, несомненный личный вклад автора в планировании и осуществлении работ, детальный и тщательный анализ полученных результатов. Все выводы диссертации сделаны на основании собственных данных и хорошо аргументированы. Текст автореферата соответствует тексту диссертации. За 10 лет по материалам диссертации опубликованы 6 статей в отечественных журналах, входящих в список ВАК, 1 – в зарубежном, а также глава в коллективной монографии на английском языке.

Считаю, что диссертационная работа Федосеевой Ларисы Абрамовны «Экспрессия ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных крыс НИСАГ» представляет собой завершенное научное исследование, соответствует требованиям п.9 абзац 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, а сама Лариса Абрамовна Федосеева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

ведущий научный сотрудник

лаборатории молекулярной генетики,

ФГБУН Институт молекулярной и

клеточной биологии СО РАН,

доктор биологических наук

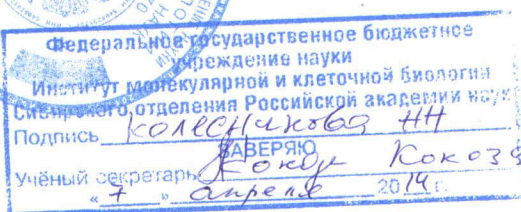
Н.Н.Колесников

Новосибирск, пр.ак.Лаврентьева 8/2

8 (383) 363-90-76

kolesnikovnn@mcb.nsc.ru

«7» апреля 2014 г.



Е+1