

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации
Федосеевой Ларисы Абрамовны

«Экспрессия ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных крыс
НИСАГ», представленной к защите на соискание степени кандидата биологических наук
по специальности 03.02.07 – генетика

Изучение природы гипертонической болезни на всех уровнях, в том числе на молекулярно-генетическом, является актуальной научной задачей, имеющей большое практическое значение для клинической медицины. Развитие артериальной гипертензии, независимо от исходной причины, связано с механизмами водно-солевого обмена, а значит, и с физиологической системой, непосредственно с ним связанной, то есть ренин-ангиотензиновой (РАС). Именно вопросу функционирования генов, включенных в эту систему, посвящена диссертационная работа Федосеевой Ларисы Абрамовны.

Оригинальность работы определяется, прежде всего, уникальностью использованной автором экспериментальной модели гипертонической болезни – линии крыс НИСАГ с наследственно обусловленной стресс-чувствительной артериальной гипертензией, полученной в Институте цитологии и генетики СО РАН путем многолетней направленной селекции, а также применением современных методов молекулярной генетики для анализа транскрипционной активности генов.

Автором были исследованы особенности экспрессии генов РАС в органах, связанных с регуляцией водно-солевого обмена (почках, надпочечниках, сердце и двух мозговых структурах – гипоталамусе и продолговатом мозге), у крыс НИСАГ двух возрастов в сравнении с крысами нормотензивной линии WAG. Кроме того, изучена экспрессия ключевых генов физиологических систем, влияющих на функции РАС: ферментов биосинтеза катехоламинов (*Th*) и простагландинов (*Cox-2*).

Исследования, проведенные автором, показали, что гипертонический статус у крыс НИСАГ формируется в два этапа: это следует из разницы в транскрипционной активности изучаемых генов РАС, а также *Th* и *Cox-2* между молодыми и взрослыми крысами.

Автором показано, что изменения активности генов мозговой РАС в юном возрасте могут являться пусковым механизмом формирования гипертензивного статуса у крыс НИСАГ. Позднее РАС почки и мозговых структур демонстрируют сниженную активность, а контроль над артериальным давлением переходит к другим системам, о чем свидетельствует высокая экспрессия *Th* в продолговатом мозге, где локализованы барорецепторные нейроны. Также важно отметить, что относительно непродолжительная

водная депривация вызывает в почках рост экспрессии не ренина, но *Cox-2*, что ведет к повышению секреции ренина, и увеличение содержания мРНК *Th* в гипоталамусе. Важным результатом для науки является также вывод о том, что развитие гипертензивного статуса у крыс НИСАГ связано с дисбалансом рецепторов ангиотензина как в мозге, так и в надпочечниках, и высоким уровнем экспрессии *Cox-2* в мозге молодых крыс НИСАГ.

В целом, полученные Федосеевой Л.А. данные хорошо согласуются с гипотезой о двухэтапном развитии гипертензивной болезни и вносят новый вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов перехода от транзиторной фазы к стойкому повышению артериального давления.

Диссертационная работа расширяет имеющиеся представления об участии генов локальных тканевых РАС, и прежде всего ренин-ангиотензиновой системы мозга, в становлении гипертензивного статуса. Результаты настоящего исследования станут основой для выявления молекулярных механизмов регуляции повышенного артериального давления. Кроме того, данные о различиях в экспрессии генов РАС, а также генов *Th* и *Cox-2*, у гипертензивных и нормотензивных крыс могут быть полезны для дальнейших исследований с целью разработки новых фармакологических препаратов с гипотензивным действием.

Диссертация Федосеевой Л.А. является законченным оригинальным исследованием, выводы которого полностью соответствуют полученному материалу, результаты отражены в достаточном количестве публикаций в реферируемых журналах, они апробированы и обсуждены на научных конференциях. Диссертационная работа отвечает критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Федосеева Л.А. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Руководитель лаборатории
молекулярных механизмов
канцерогенеза Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки «Научно-
исследовательский институт
молекулярной биологии и биофизики»
СО РАМН
Доктор биологических наук, профессор

«11» марта 2014 г.

ФГБУ «НИИМББ» СО РАМН
ул. ТИМАКОВА, 2
г. НОВОСИБИРСК
630117

ИНН 5408158089

Личную подпись *Гуляева Л.Ф.* заверяю
Начальник ОК ФГБУ «НИИМББ» СО РАМН
«11» марта 2014 г. подпись *В. М. ...*

Л.Ф. Гуляева