

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Рединой Ольги Евгеньевны «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертензии - крысах линии НИСАГ», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

В диссертации Редина О.Е. представила результаты молекулярно-генетических исследований, выполненных на экспериментальной модели стресс-чувствительной формы артериальной гипертензии - крысах линии НИСАГ. Учитывая то, что артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний человека, приводящим к развитию зачастую фатальных осложнений, **актуальность** данного исследования не вызывает сомнений.

В автореферате четко сформулированы **цель и задачи исследования** и хорошо обоснованы **методические подходы** к их решению: выбраны очень современные методические подходы, позволяющие провести полногеномные исследования, а значит и получить наиболее полную информацию о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе развития изучаемого заболевания. В частности, было проведено картирование полигенных признаков (QTL анализ), что позволило определить генетические локусы, ассоциированные с фенотипическим проявлением ряда признаков, характеризующих гипертензивный статус у изучаемых крыс линии НИСАГ. Проанализированы более 10 признаков, включая уровень АД в покое и при стрессе, весовые параметры массы тела и органов-мишеней (почки, надпочечники, сердце), а также уровень основного гормона стресса (кортикостерона) в плазме крови в покое и при стрессе. Проведено сравнительное полногеномное профилирование уровня транскрипции генов с помощью секвенирования транскриптомов (метод RNA-Seq), что позволило выявить дифференциально экспрессирующиеся гены в экспериментальных и контрольных образцах тканей пяти органов - ствол мозга, гипоталамус, надпочечники, корковое и мозговое вещество почек гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG. Причем, у одних и тех же животных были проанализированы как структуры мозга, включающие центры регуляции уровня АД, так и периферические органы мишени (надпочечники и почки), что является безусловным достоинством работы. С помощью функциональной аннотации дифференциально экспрессирующихся генов в каждом из проанализированных органов/тканях автором были описаны основные биологические процессы и метаболические пути, которые могут влиять на развитие гипертензии у крыс НИСАГ. Кроме того, секвенирование транскриптомов позволило выявить специфические

для крыс НИСАГ нуклеотидные замены (SNPs) по сравнению с другими используемыми в мире линиями крыс, моделирующими различные заболевания человека, в том числе и гипертонию. Следует также отметить, что в работе был успешно проведен также поиск генов-кандидатов стресс-чувствительной формы гипертонии с привлечением современных методов многомерной статистики и интегративного геномно-транскриптомного подхода, который используется в мировой практике для позиционного картирования генов-кандидатов.

Таким образом, в процессе выполнения диссертационной работы Рединой Ольгой Евгеньевной были получены новые результаты комплексного полногеномного анализа генетических механизмов стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии. Уникальность использованной в работе линии гипертензивных крыс НИСАГ позволила получить абсолютно оригинальные данные, которые, тем не менее, хорошо согласуются с результатами исследований молекулярно-генетических механизмов формирования других форм гипертонии, таких как спонтанно возникающая и соль-чувствительная формы гипертонии (линии SHR и DS). Одним из ярких результатов работы является то, что в ней показано, что каждая из сравниваемых форм гипертонии имеет свои особенности генетического контроля, что экспериментально и убедительно указало на необходимость персонализированного подхода к лечению гипертонической болезни. Другим интересным результатом является представленный в работе факт о том, что генетический контроль уровня артериального давления и связанных с ним признаков у крыс НИСАГ изменяется в процессе взросления животных.

Полученные результаты имеют высокую не только теоретическую, но и практическую значимость, что четко показано в автореферате. Выполненная работа полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования. **Выводы** диссертации полно отражают и соответствуют результатам, полученным в ходе выполнения работы. **Положения, выносимые на защиту**, строго следуют из полученных результатов диссертационного исследования. **Высокая научная новизна и приоритетность** полученных соискателем результатов не вызывает сомнений.

**Автореферат** диссертации написан хорошим научным языком, полученные результаты изложены убедительно и достаточно полно для понимания обоснованности сделанных выводов. Автореферат хорошо структурирован и иллюстрирован. По теме диссертационной работы опубликовано 29 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов исследований. В 20 из 29 опубликованных статей соискатель является первым, либо последним автором, что указывает на высокий вклад Рединой О.Е. в выполнение представленных в диссертации

работ. Результаты работы широко обсуждались на международных и отечественных научных конференциях.

### Заключение

Основываясь на материалах автореферата, считаю, что выполненная Рединой Ольгой Евгеньевой диссертационная работа «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии - крысах линии НИСАГ», является завершённым исследованием, которое вносит значительный вклад в изучение генетики многофакторных социально значимых заболеваний (в частности артериальной гипертонии). Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту специальности 03.02.07 – генетика, и по своей актуальности, научной значимости и новизне полученных результатов соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции с изменениями, утверждёнными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Редина Ольга Евгеньевна заслуживает присуждения ей искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Заведующая лабораторией персонализированной медицины  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, доктор медицинских наук



Галина Израилевна Лифшиц

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Телефон: (383) 363-51-50

Факс: (383) 363-51-53

Сайт: <http://www.niboch.nsc.ru/>

e-mail: [niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru)

