

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор

Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»,

доктор биологических наук, профессор,

член-корр. РАН

В.А. Степанов



2020 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертационную работу **Рединой Ольги Евгеньевны** на тему  
**«Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели  
стресс-чувствительной артериальной гипертонии – крысах линии НИСАГ»**,  
представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 03.02.07 – генетика

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Гипертония – широко распространенное в современных популяциях заболевание, вносящее существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности населения. Являясь самостоятельной патологией, артериальная гипертония выступает также в качестве фактора риска развития других сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, существенно снижающих уровень здоровья (Чазова О.Е. и др., 2019). В России артериальная гипертония регистрируется у более 40% жителей (в некоторых регионах – с частотой более 50%), а лечение антигипертензивными препаратами не всегда оказывается эффективным (Баланова Ю.А. и др., 2019; Суринов Д.В., 2019; Бадин Ю.В. и др., 2019; Смирнова Е.А. и др., 2019); с гипертонией связывают более 10 млн. смертей в мире и, к сожалению, прогнозируют увеличение распространенности данной патологии (Landrigan P.J. et al., 2017). Гипертония является многофакторным заболеванием, имеет полигенную природу (моногенные формы встречаются редко) и характеризуется клинической гетерогенностью. Благодаря современным технологиям (в том числе и широко-геномным ассоциативным исследованиям) постоянно расширяется спектр генетических маркеров, ассоциированных с параметрами артериального давления и гипертонией; в настоящее время известно около 1000 таких локусов, но они объясняют все еще незначительный процент наследуемости как данных

количественных показателей, так и заболевания в целом (Wain L.V. et al., 2017; Evangelou E. et al., 2018).

Многофакторная природа и клиническая гетерогенность гипертонической болезни создают сложности в изучении ее патогенеза (в том числе и на молекулярном уровне), что имеет принципиальное значение для разработки персонализированных подходов к лечению данной патологии. Очевидно, что персонализированный подход возможен, только если будет приниматься во внимание клиническая форма артериальной гипертонии, которой страдает пациент. Среди различных форм гипертонии особое место занимает стресс-индуцированная гипертония, в том числе – гипертония, связанная со стрессом на рабочем месте (Schnall P.L. et al., 1990; Li R. et al., 2017; Остроумова О.Д., Кочетков А.И., 2018; Мелентьев А.В., Серебряков П.В., 2019). У человека изучение патогенеза и генетической составляющей клинически однородных форм гипертонической болезни сопряжено со сложностями формирования выборок, поэтому одним из важнейших этапов подобного рода поисковых работ являются исследования на модельных объектах. В связи с вышесказанным можно заключить, что диссертационное исследование Рединой Ольги Евгеньевны, посвященное выявлению молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ, несомненно, является актуальным, а полученные в ходе его выполнения результаты обладают как научной новизной, так и практической значимостью.

#### **Научная новизна исследования**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в описании генетической «архитектуры» клинически однородной стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ на основании результатов, полученных с использованием комплекса современных подходов, в том числе – омиксных технологий. В частности: проведено генетическое картирование (QTL-анализ) для параметров артериального давления и других ассоциированных с гипертонией признаков (вес тела, абсолютные и относительные веса органов мишеней, концентрация кортикостерона в сыворотке крови) в покое и при эмоциональном стрессе для двух онтогенетических периодов; получены полнотранскриптомные профили для пяти органов/тканей, задействованных в регуляции уровня давления (ствол мозга, гипоталамус, надпочечники, корковое и мозговое вещество почек) гипертонивных крыс линии НИСАГ и контрольных нормотонивных крыс линии WAG и установлены дифференциально экспрессирующиеся гены, в том числе ассоциированные с

гипертензивным статусом крыс НИСАГ; на основании сравнительного анализа дифференциальной транскрипции установлены как общие для всех изученных органов/тканей (всего – 14 генов) и для нескольких изученных органов/тканей, так и специфично экспрессирующиеся гены в отдельных органах/тканях; на основании сравнения данных секвенирования транскриптома крыс НИСАГ, WAG и данных международных баз геномов линий крыс, моделирующих различные формы гипертонии, установлена высокая специфичность молекулярно-генетических маркеров разных форм гипертонии и выявлены SNPs, специфичные для различных линий гипертензивных крыс и линии крыс НИСАГ, являющейся моделью стресс-чувствительной артериальной гипертонии; для крыс линии НИСАГ на основании результатов QTL-анализа и анализа транскриптомов выявлены новые позиционные гены-кандидаты для таких признаков как артериальное давление в покое и прирост артериального давления при стрессе.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о генетическом компоненте патогенеза стресс-индуцированной гипертонии, с учетом наличия/отсутствия стрессирующих ситуаций на уровне центральных и периферических органов, вовлеченных в патогенез гипертонии. Установлены локусы, ассоциированы у крыс линии НИСАГ с уровнем артериального давления и концентрацией кортикостерона в плазме, весом тела и органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка) в норме и при стрессе для двух возрастных периодов животных. Теоретическая значимость заключается в выявлении дифференциально-экспрессирующихся генов в двух структурах мозга (ствол мозга и гипоталамус), в которых находятся центры регуляции уровня артериального давления, и в связанных с патогенезом артериальной гипертонии периферических органах (в надпочечниках и почках) у гипертензивных крыс линии НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами WAG, среди которых найдены и многочисленные гены, ассоциированные с гипертензивным статусом крыс линии НИСАГ. Примечательно, что среди дифференциально-экспрессирующихся в разных тканях генов у нормотензивных и гипертензивных линий крыс были и те, которые недавно отнесены к новым генам-кандидатам артериальной гипертонии на основании результатов широко-геномных ассоциативных исследований, показавших ассоциации с параметрами артериального давления у человека, в том числе – гены *ADCY3*, *SLC8A1*, *MTAP*, *GJA1*, *MRC2*, *HSD17B1* (Wain L.V. et al., 2017). Зарегистрированные специфичные SNPs для крыс линии

НИСАГ, по сравнению с другими гипертензивными линиями крыс, представляют интерес для понимания генетической основы клинической гетерогенности артериальной гипертонии.

При оценке практической значимости выполненного диссертационного исследования можно выделить несколько аспектов. Во-первых, одним из итогов работы является комплексная молекулярно-генетическая характеристика уникальной линии гипертензивных крыс линии НИСАГ, в том числе – транскриптомные профили различных связанных с патогенезом артериальной гипертонии центральных и периферических органов и тканей. Во-вторых, в результате анализа гибридов F<sub>2</sub>(НИСАГxWAG) разного возраста (3-4 месяца и 6 месяцев) не только установлены различия генетического контроля стресс-чувствительной формы гипертонии на разных этапах развития заболевания, но и выявлены гены-кандидаты с разнонаправленным эффектом в отношении риска развития гипертонии (как способствующие развитию патологии, так и вовлеченные в адаптивные процессы, направленные на восстановление гомеостаза). В-третьих, установлены вспомогательные фенотипы для признаков, генетический статус которых невозможно оценить с использованием анализа экспрессии генов напрямую (в том числе, для уровня артериального давления). В-четвертых, выявленные дифференциально-экспрессирующиеся гены в различных органах и тканях, задействованных в патогенезе артериальной гипертонии, а также однонуклеотидные замены (SNPs), специфичные для линии крыс НИСАГ, могут представлять основу для поиска новых биохимических и генетических маркеров стресс-индуцированной гипертонии у человека.

С практической точки зрения принципиально важным является также то, что полученные в ходе выполнения диссертационной работы экспериментальные данные находятся в открытом доступе на сайте ISIAH rat DataBase (<http://icg.nsc.ru/isiah/>), поэтому могут быть использованы заинтересованными учеными для дальнейших исследований на модельных животных, посвященных выявлению специфичных генетических профилей различных типов артериальной гипертонии и оценке их вовлеченности в формирование изменчивости патогенетически значимых признаков, а также для уточнения спектра генетических маркеров, определяющих риск развития различных клинических форм гипертонии у человека.

### **Структура и общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа построена по традиционной схеме и состоит из Введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение»),

Выводов, Списка литературы и Приложения. В заключении диссертации также приведены список публикаций по теме диссертации, кратко отражены итоги выполненного исследования, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Диссертация изложена на 485 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 55 рисунками и 52 таблицами (6 из которых вынесены в раздел «Приложение»). Список литературных источников, использованных при подготовке диссертационной работы, включает 725 наименований, в том числе – 50 работ отечественных авторов.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность выполненного исследования, отражает степень проработанности темы, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, а также представляет информацию о методологии и методах исследования, об апробации результатов, опубликованных работах и т.д. Цель исследования сформулирована как «выявление молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ», для ее достижения запланировано решение 6 основных задач и определены методические подходы, основанные на опыте зарубежных исследователей, работающих в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии у других гипертензивных линий животных. Такой подход в дальнейшем позволил не только получить оригинальные данные для новой гипертензивной линии крыс НИСАГ, но и провести всесторонний сравнительный анализ с данными, полученными для различных линий и сублиний гипертензивных и нормотензивных крыс. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, базируются на полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатах и являются обоснованными.

«**Глава 1. Обзор литературы**» (объем – 73 страницы) состоит из 17 разделов, ряд из которых представлены подразделами. Такое дробление и на разделы, и на подразделы выглядит избыточным: один раздел иногда занимает 0,5-1,5 страницы (например, разделы 1.1, 1.4, 1.6). В то же время, уже знакомство с оглавлением позволяет заключить, что автор проработал огромный объем разносторонних литературных источников, в которых рассмотрены различные аспекты патогенеза гипертонии и подходы к изучению генетической основы данного заболевания. В частности, в данной главе лаконично отражены сведения о генетическом контроле

гипертонии на примере моногенных форм; рассматривается роль симпатической нервной системы в развитии гипертонии, ее регуляция, механизмы активации; охарактеризована значимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) в регуляции уровня артериального давления; проанализирована роль стрессирующих факторов в развитии гипертонии. Большое внимание в «Обзоре литературы» уделено характеристике генетических моделей артериальной гипертонии (всего приведена информация о 10-ти линиях крыс и 1-ой мышинной линии). Среди 10 линий крыс, моделирующих различные формы гипертонии, особое внимание уделено характеристике линии НИСАГ, являющейся одним из основных объектов настоящего исследования. В частности, для линии крыс НИСАГ охарактеризованы (в сравнении с нормотензивными крысами) функциональные особенности ГГНС, РААС и некоторых других гормональных систем, представлены сведения о функциональной реактивности ГГНС и симпатoadреналовой систем при стрессе, о морфологических и функциональных изменениях в периферических органах-мишенях, связанных с развитием гипертензивного состояния (в надпочечниках, сердце, почках). Сведения о генетическом разнообразии охарактеризованных в настоящей главе линий крыс, моделирующих различные формы гипертонии, в дальнейшем привлекаются автором для сравнительного анализа с полученными в ходе выполнения диссертационной работы данными для линий крыс НИСАГ и WAG.

В разделах 1.13-1.16 главы «Обзор литературы» рассмотрен ряд современных методологических подходов (QTL-анализ, анализ транскрипционной активности генов, секвенирование геномов модельных крыс и интегративный геномно-транскриптомный подход), используемых для определения генов-кандидатов количественных признаков, раскрыто понятие «вспомогательный фенотип». Эта информация является базисной при определении тактики исследований по изучению генетической основы различных заболеваний и признаков. В заключительном разделе данной главы (1.18) лаконично обобщены рассмотренные вопросы. Таким образом, представленные в «Обзоре литературы» сведения не только раскрывают состояние изучаемой проблемы, свидетельствуют об актуальности выполненного исследования, но и обосновывают выбор объектов, предметов исследования, и тех методических подходов, которые были использованы для решения поставленных задач и достижения сформулированной цели.

Знакомство с данной главой позволяет сделать заключение о глубокой и всесторонней проработанности автором научной темы диссертационной работы как на этапе ее планирования, так и в ходе написания диссертационной работы.

В главе «**Материалы и методы**» (занимает 18 страниц) охарактеризованы условия содержания животных, методы определения изучаемых признаков двух основных линий крыс – гипертензивных крыс линии НИСАГ/Icgn и нормотензивных крыс линии WAG/GSto-Icgn – и их гибридов F<sub>2</sub>(НИСАГxWAG); экспериментальные и статистические методы, использованные на всех этапах проведения исследований, а также представлена информация о широком спектре баз данных, информация из которых привлекалась для сравнительного анализа и функциональной аннотации дифференциально-экспрессирующихся генов, классификации выявленных нуклеотидных вариантов и т.д. Все использованные автором экспериментальные методы, подходы к статистической обработке данных и анализу полученных результатов, пакеты программ являются современными и адекватными для решения поставленных перед исследованием задач. Экспериментальные исследования проведены на выборках, достаточных для корректных заключений: QTL-анализа выполнен на 103 и 126 самцах гибридов F<sub>2</sub>(НИСАГxWAG) в возрасте 3-4 и 6 месяцев соответственно; секвенирование транскриптомов выполнено для 5 органов/тканей (в том числе, ствол головного мозга (продолговатый мозг и мост), гипоталамус, надпочечники, корковое и мозговое вещество почек) самцов НИСАГ и WAG (по 3 особи) и т.д. Для выявления общих и специфичных SNPs между нормотензивными и гипертензивными крысами, помимо данных для изученных при выполнении диссертационного исследования линий крыс НИСАГ и WAG, привлечена информация из баз данных о последовательностях геномов 42 линий и сублиний крыс, 11 из которых были гипертензивными.

«**Глава 3. Результаты и обсуждение**» занимает 225 страниц машинописного текста. Данная глава подразделена на три основных раздела, в которых рассмотрены: результаты QTL-анализа, представлен анализ транскриптомов и результаты поиска генов-кандидатов с использованием различных подходов. Таким образом, выполненное диссертационное исследование полностью соответствует заявленным цели и задачам исследования.

В разделе 3.1 дана характеристика родительских групп (крысы линий НИСАГ и WAG) и самцов гибридов F<sub>2</sub>(НИСАГxWAG) по комплексу тестируемых количественных признаков; приведены результаты генетического картирования (QTL) признаков, характеризующих межлинейные различия, в группе самцов гибридов для двух возрастов – 3-4 месяца и 6 месяцев; затем в аналогичной последовательности проведено обсуждение полученных результатов. В результате выполненного QTL-

анализа установлены высоко-значимые и статистически вероятные локусы, ассоциированные с показателями артериального давления в покое, при стрессе и с приростом данного показателя при стрессе, а также с некоторыми абсолютными и относительными значениями количественных признаков, значимых при развитии артериальной гипертонии. Локализация QTLs и признаки, для которых они были установлены, существенно различались между двумя возрастными группами самцов. В то же время, среди высоко-значимо ассоциированных и статистически-вероятно ассоциированных с изученными признаками QTLs были как перекрывающиеся с QTLs для аналогичных признаков у других линий гипертензивных крыс (что свидетельствует о неслучайности выявленных QTLs), так и впервые установленные (что расширяет диапазон потенциально значимых генетических маркеров, вовлеченных в формирование изменчивости изученных признаков, или специфичных для стресс-индуцированной гипертонии). QTLs для признаков «абсолютный вес селезенки» и «относительный вес селезенки» у крыс были описаны впервые.

Интересные результаты были получены при анализе эффектов аллелей QTLs, происходящих от разных линий, на изменчивость тестируемых количественных признаков у самцов гибридов  $F_2$ (НИСАГ $\times$ WAG). В частности, показано, что наличие аллелей QTLs линии НИСАГ может как увеличивать, так и уменьшать значение признака, причем, для разных локусов и признаков наблюдались разные модели (аддитивная, доминантная, рецессивная), иногда на изменчивость признака наибольшее влияние оказывал гетерозиготный генотип. В последнем случае автор отмечает: «полученные нами результаты могут быть полезны для определения сочетания гаплотипов, приводящих к гетерозисным эффектам в проявлении изучаемых признаков» (стр. 178). Возникает вопрос: может ли такая ситуация, когда наибольшее влияние на изменение признака оказывает гетерозиготный генотип, быть следствием не столько генотипа по тестируемому QTL, сколько определяться эффектами совокупности QTLs, локализованных на других хромосомах, и случайным образом передавшихся от одной из линий крыс обследованным особям? Планируется ли проведение в дальнейшем репликативных исследований для повторного тестирования таких неоднозначных результатов в отношении влияния аллелей QTL разных линий крыс на изменчивость количественных признаков, связанных с гипертонией?

Еще одним интересным результатом, представленным в данном разделе, является выявление общих QTLs для двух и более изученных признаков. Может ли быть это наблюдение следствием не общности генетической компоненты, а скоррелированности



признаков, для которых выявлены общие (перекрывающиеся) QTLs? Проводился ли корреляционный анализ для таких признаков?

**Раздел 3.2** посвящен сравнительному анализу транскриптомов в клетках ствола мозга, гипоталамуса, надпочечников, коркового и мозгового вещества крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 3-х месяцев. В результате проведенного исследования выявлен большой спектр транскрибирующихся генов, среди которых выделены дифференциально транскрибирующиеся гены в 5 тканях/органах разных линий крыс. Для некоторых дифференциально-экспрессирующихся генов (*Cyp11b1* и *Cyp11b2* в стволе мозга и гипоталамусе крыс) проведено подтверждение выявленных различий с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Данные о дифференциальной экспрессии генов, полученные для тех органов и тканей, которые участвуют в регуляции уровня давления и значимы для патогенеза артериальной гипертензии, являются уникальными и важно, что они находятся в открытом доступе (сайт ISIAH rat DataBase) и могут быть использованы другими исследователями.

Среди дифференциально-экспрессирующихся генов были выявлены и гены, для которых, согласно информации из баз данных и литературных источников, установлены ассоциации с гипертензией; заболеваниями центральной нервной системы; метаболическими заболеваниями, коморбидными с гипертензией; установлена их вовлеченность в регуляцию уровня артериального давления, а также гены, кодирующие транскрипционные факторы. Для дифференциально-экспрессирующихся генов определены наиболее значимые биологические процессы (согласно Gene Ontology) и метаболические пути (согласно KEGG), многие из которых важны для регуляции артериального давления и функционирования сосудистой системы, в том числе и при развитии патологических процессов. Это доказывает неслучайность выявленной дифференциальной экспрессии таких генов в тканях и органах, задействованных в регуляции уровня давления, с одной стороны, с другой, подтверждает функциональную вовлеченность этих генов в регуляцию артериального давления и/или патогенетических связанных с гипертензией признаков. Таким образом, транскриптомный анализ позволил выявить ключевые метаболические пути и биологические процессы, лежащие в основе патогенеза стресс-чувствительной гипертензии, характерной для крыс линии НИСАГ.

Логическим продолжением двух предыдущих этапов исследования явился поиск генов-кандидатов гипертензии (**раздел 3.3**), который был выполнен с использованием различных методических подходов: на основании сравнения SNPs в

последовательностях мРНК крыс линии НИСАГ в сравнении с референсным геномом крыс BN/NHsdMcwi; на основании оценки вклада SNPs в межлинейные различия; путем сравнения дифференциальной экспрессии генов в различных органах-мишенях крыс линий НИСАГ и WAG, а также путем определения позиционных генов-кандидатов на основании их положения в QTLs. К числу наиболее интересных результатов данного раздела можно отнести следующие. В результате детального анализа более 10 тысяч SNPs, зарегистрированных в гомозиготном состоянии у особей линии НИСАГ, но не выявленных у особей линии WAG, и их сравнения с данными секвенирования 42-х линий и сублиний крыс, установлены варианты, встречающиеся только в гипертензивных линиях крыс (всего – 158 SNP, в том числе несинонимичные замены в генах *Eln* и *Nisch*, ассоциированных с артериальной гипертонией), и варианты, специфичные только для линии НИСАГ (всего – 1849 SNP); для этих SNPs оценен их потенциальный эффект на транскрипционную активность гена и структуру кодируемого геном белка. В частности, среди уникальных для линии НИСАГ и специфичных для гипертензивных линий крыс выявлены SNPs, локализованные в 3'UTR, 5'UTR, несинонимичные замены, в том числе, и в генах, ассоциированных с артериальной гипертонией. Также установлено, что, во-первых, по совокупности проанализированных SNPs линия НИСАГ в значительной степени удалена от других линий и сублиний гипертензивных крыс; во-вторых, не зарегистрировано общих генетических вариантов для всех гипертензивных линий крыс, что свидетельствует о клинической и генетической гетерогенности сравниваемых линий и, соответственно, различных клинических форм гипертонии. С помощью PLS-DA анализа выявлены дифференциально-экспрессирующиеся гены, ассоциированные с гипертонией, и вносящие максимальный вклад в межлинейные различия, среди которых могут быть и гены, специфичные именно для стресс-индуцированной гипертонии. Для ряда генов, вносящих наибольший вклад в дифференциацию линий НИСАГ и WAG, также проведены экспериментальные исследования, подтверждающие дифференциальную экспрессию их уровня в различных органах/тканях. Для отнесенного к числу наиболее информативных генов-кандидатов, вовлеченных в развитие гипертонии у крыс линии НИСАГ – гена *Ephx2* – также установлены различия по уровню кодируемого данным геном белка (sEH) между нормотензивными и гипертензивными крысами, что подтвердило высказанное предположение о роли данного гена в развитии стресс-индуцированной гипертонии.

Результаты предыдущих этапов исследования создали предпосылки для поиска позиционных генов-кандидатов в локусах, ассоциированных с уровнем артериального

давления, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ. Автором выявлены позиционные гены-кандидаты в QTL на хромосоме 11, ассоциированном с уровнем артериального давления в покое (всего 6 генов, к числу наиболее вероятных генов-кандидатов отнесен ген *Rcan1*), и в QTL на хромосоме X, ассоциированном с приростом уровня артериального давления при стрессе, приростом концентрации кортикостерона в плазме крови при стрессе и весом надпочечников (всего – 8 генов, к числу наиболее вероятных генов-кандидатов отнесен ген *Sms*).

Следует отметить тщательный анализ, а также глубокое и всестороннее обсуждение результатов, полученных на всех этапах выполнения диссертационной работы. К обсуждению привлекались как результаты, полученные на разных этапах собственного диссертационного исследования (что свидетельствует о целостности диссертационной работы), так и широкий спектр научных публикаций, а также разносторонняя информация из многочисленных баз данных. Аналитическая работа по сопоставлению полученных экспериментальных данных с данными других исследователей представляет самостоятельный научный интерес, так как интегрирует огромный объем научной информации, важной для понимания патогенеза гипертензии, определения функциональной значимости локусов, генов и локализованных в них SNPs, для оценки их вклада в формирование изменчивости различных патогенетически значимых количественных признаков и в риск развития артериальной гипертензии. Являясь целостным завершенным исследованием, диссертационная работа Рединой О.Е. определяет и дальнейшие направления исследований по изучению генетической основы гипертонической болезни (в том числе, стресс-чувствительной), как на модельных животных, так и в популяциях человека. Некоторые из таких направлений приведены в разделе «Перспективы дальнейшей разработки темы».

Сформулированные автором выводы обоснованы, базируются на полученных результатах и отвечают на поставленные цель и задачи исследования.

Диссертационная работа аккуратно оформлена, написана хорошим научным языком, содержит незначительное число опечаток и стилистических погрешностей. В качестве замечания можно только указать на употребление в тексте англоязычных формулировок, легко переводимых на русский язык (в частности, это касается метаболических путей и биологических процессов). Иллюстративный материал в виде таблиц, графиков и рисунков является наглядным.

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы и отражает основные ее положения и выводы.

Полученные результаты диссертационного исследования Редина О.Е. активно выносила на обсуждение научной общественности в виде научных докладов на конференциях различного уровня и публикаций в отечественных и зарубежных изданиях. По материалам диссертации опубликованы 84 работы, в том числе 29 статей в зарубежных и отечественных журналах из списка ВАК (23 из которых индексируются в базах Scopus и Web of Science), 2 статьи в сборниках и 53 публикации в виде тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций. В этих публикациях нашли отражение все основные результаты диссертационной работы, полученные автором. Журналы, в которых опубликованы статьи, и конференции, где были представлены полученные автором результаты, имеют различную научную направленность (по генетике и геномике, молекулярной биологии, биохимии, молекулярной медицине), и включают также журналы и форумы, на которых обсуждались различные аспекты клинических и экспериментальных работ, посвященных изучению гипертонии. Все это свидетельствует о том, что полученные Рединой О.Е. в рамках выполненной диссертационной работы результаты обсуждались специалистами различных областей знаний.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Высказанные выше замечания не имеют принципиального значения, заданные вопросы носят дискуссионный характер и никак не могут повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы.

Диссертационная работа Рединой О.Е. на тему «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии – крысах линии НИСАГ» представляет собой итог хорошо продуманного и спланированного 20-летнего научного исследования, выполненного на высоком методическом уровне. Выбор объектов исследования, сформированные выборки, использованные экспериментальные, статистические и аналитические методы, глубокое и всесторонне обсуждение полученных данных позволяют заключить, что все сделанные в работе заключения и выводы достоверны, не вызывают сомнений, а полученные результаты обладают научной новизной и практической значимостью.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Рединой О.Е. представляется целесообразным рекомендовать для использования:

- в научно-исследовательских организациях, занимающихся изучением генетических основ гипертонии, других многофакторных заболеваний,

количественных признаков (в том числе патогенетически значимых) на модельных организмах и у человека;

- в научных организациях, занимающихся изучением патогенеза, клинической и генетической гетерогенности гипертонии;
- в организациях, работающих над созданием новых таргетных лекарственных препаратов для лечения гипертонии;
- в высших учебных организациях, занимающихся подготовкой специалистов по биологическим и медицинским специальностям, для включения в лекционные курсы по генетике, медицинской генетике, геномике, генетике количественных признаков, биохимии, физиологии, патофизиологии.

### **Заключение**

Диссертационная работа Рединой Ольги Евгеньевны на тему «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии – крысах линии НИСАГ», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области понимания генетической основы формирования такого социально-значимого заболевания как артериальная гипертония, в частности, были установлены молекулярно-генетические процессы, потенциально-значимые для развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии.

Проведенная научная экспертиза диссертации, автореферата и списка опубликованных работ позволяют высоко оценить выполненное диссертационное исследование с точки зрения его актуальности, степени обоснованности сформулированных научных положений и выводов, их достоверности и новизны. Основные идеи исследования изложены ясно, выводы соответствуют полученным результатам. Представленные в диссертационной работе результаты опубликованы в рецензируемых профильных ведущих отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК, и широко обсуждены на научных конференциях. Тема диссертации, публикации по работе и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационная работа Рединой Ольги Евгеньевны на тему «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии – крысах линии НИСАГ» по своей актуальности, научной

значимости и новизне полученных результатов, соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными 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, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании научного семинара лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, протокол № 3 от «02» марта 2020 г.

#### **Данные об организации**

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес: 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.; телефон: 8 (3822) 51-22-28; электронный адрес: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru); сайт: [www.tnimc.ru](http://www.tnimc.ru)

#### **Отзыв составила:**

ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, доктор биологических наук, профессор по специальности 03.02.07 – генетика

**Кучер Аксана Николаевна** \_\_\_\_\_

Подпись д-ра биол. наук, профессора А. Н. Кучер заверяю  
Ученый секретарь Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук

**Хитринская Ирина Юрьевна** \_\_\_\_\_

Сведения о составителе отзыва:

**Кучер Аксана Николаевна**, доктор биологических наук, профессор по специальности 03.02.07 – генетика, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Адрес: 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки 10.; телефон: 8 (3822) 51-29-02; электронный адрес: [aksana.kucher@medgenetics.ru](mailto:aksana.kucher@medgenetics.ru)