

ОТЗЫВ

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространённых хронических неспецифических заболеваний человека, на долю которых в целом приходится по данным ВОЗ 30 % всех смертельных исходов. Доступные статистические данные по России указывают на то, что у нас гипертонией страдают не менее 40 % населения, 58 % женщин и 37 % мужчин болеют артериальной гипертензией, лечится только 48 % женщин и 21 % мужчин, но целевого значения артериальное давление достигает лишь у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин. В настоящее время, особое опасение вызывает тот факт, что в структуре заболеваемости АГ увеличился удельный вес лиц молодого возраста - на сегодняшний день 3,5 % детей и подростков в России имеют гипертонию. Большая распространенность АГ и тяжелые осложнения, к которым она приводит, требуют дальнейшей разработки методов раннего выявления и профилактики этого заболевания.

Значимая роль в развитии АГ отводится влиянию, как средовых факторов, так и генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Изучение генетических механизмов развития АГ рассматривается как одна из приоритетных задач медицинской генетики. Решение этой задачи необходимо для определения новых молекулярных мишеней для терапии и/или профилактики АГ и разработки персонализированного подхода с целью повышения эффективности лечения.

Для изучения генетической основы АГ в мире широко используются такие линии крыс, как линии со спонтанной гипертонией (SHR) и с соль-чувствительной гипертонией (SS). Результаты этих работ предполагают, что генетический контроль развития различных форм АГ имеет как общие черты, так и специфические для каждой модели животных. Однако, роль полиморфизмов и особенности функционирования генов при различных сценариях развития патологии изучены недостаточно.

Также известно, что у человека одной из частых причин развития АГ является эмоциональный стресс. В представленном автореферате диссертационной работы

Рединой О.Е. для изучения генетической предрасположенности организма к развитию АД при психоэмоциональном напряжении в качестве объекта исследования и была выбрана - линия крыс НИСАГ, моделирующая развитие наследуемой индуцируемой стрессом АД. Данная линия крыс создана в 1985 году в Институте цитологии и генетики СО РАН профессором А.Л. Маркелем и используется широким кругом исследователей.

Исходя из поставленной цели исследования, автор диссертационной работы четко сформулировала основные задачи работы и использовала самые современные и адекватные методические приемы для их решения.

Рединой О.Е. проведен колоссальный объем исследований и получены теоретические и практически значимые для медицинской генетики результаты.

В среди них хотелось отметить то, что генетическим картированием (QTL анализ) в масштабе всего генома выявлены генетические локусы, ассоциированные с уровнем АД в покое и при стрессе, а также с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса крыс НИСАГ - вес тела, абсолютный и относительный вес органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), концентрация кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе. Удалось впервые установить несколько полигенных признаков, имеющих отношение к развитию гипертензивного статуса крыс НИСАГ. Анализ был выполнен в двух группах самцов гибридов F₂(НИСАГxWAG) разного возраста (3-4-х мес. и 6-и мес.), что позволило выявить различия генетического контроля стресс-чувствительной формы гипертонии на начальных и более поздних этапах развития заболевания. Так, показано, что высокая стресс-чувствительность крыс линии НИСАГ в возрасте 3-4-х месяцев, характеризующаяся резким повышением уровня АД в ответ на воздействие рестрикционного стресса, ассоциирована с генетическими локусами на хромосомах 11, 15 и X, а для 6-и месячного возраста - в дистальной части хромосомы 1.

Установлено, что в процессе взросления у крыс линии НИСАГ изменяется генетический контроль уровня АД и связанные с ним признаки.

Автором работы обнаружен ген *Ephx2*, который можно использовать в качестве мишени для фармакологического воздействия, направленного на профилактику или коррекцию гипертензивного состояния при развитии стресс-чувствительной формы гипертонии. Показано, что генотип крыс НИСАГ значительно отличается от генотипов крыс других гипертензивных линий, что характеризует артериальную гипертонию как генетически гетерогенное заболевание и диктует необходимость разработки персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике гипертонической болезни в клинике.

Полученные данные вносят весомый научный вклад для понимания специфических молекулярных детерминант при изучении разных моделей АГ с целью определения потенциальных мишеней для терапии или профилактики гипертонической болезни, а также сопутствующих патологий.

Результаты работы опубликованы в 29 статьях в международных и отечественных журналах из списка ВАК (23 из них опубликованы в журналах, индексируемых в базах Scopus и Web of Science). Материалы диссертационной работы широко представлены в материалах 35 Российских и международных конференций, включая четыре зарубежных специализированных конференции, работа которых была полностью посвящена проблемам, связанным с АГ.

Знакомство с авторефератом и публикациями по теме диссертации дает основание для заключения, что диссертационная работа **Рединой Ольги Евгеньевны** «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии - крысах линии НИСАГ» по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 № 842 (в редакции от 01 октября 2018 г), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности – 03.02.07 – генетика.

Профессор, доктор биологических наук,
заведующая лабораторией
фармакологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук

Толстикова
Татьяна Генриховна

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9
тел.: 8(383)330-07-01, вн. тел. 2-49
e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Подпись профессора Т.Г. Толстиковой
Заверяю Ученый секретарь НИОХ СО РАН
к.х.н.

11.03.2020



Р.А. Бредихин