

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 18 июня 2020г., протокол № 9

о присуждении Рединой Ольге Евгеньевне
ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация Рединой О.Е. «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертонии - крысах линии НИСАГ» по специальности 03.02.07 –генетика, принята к защите 26.12.2019 г, протокол № 24, диссертационным советом Д003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10) (далее **ИЦиГ СО РАН**). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Редина Ольга Евгеньевна, 1960 года рождения, окончила Новосибирский государственный университет (Факультет естественных наук, кафедра цитологии и генетики) по специальности «Биология» в 1982 году. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему: «Анализ проявления гена fused (*Fu*) у химерных мышей» защитила в 1995 г. в диссертационном совете, созданном на базе ИЦиГ СО РАН и получила степень кандидата биологических наук по специальности генетика (КТ № 009876 от 14.07.1995). Работает в ИЦиГ СО РАН с 1986 года, в

настоящее время в должности старшего научного сотрудника лаборатории эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Научный консультант: Маркель Аркадий Львович, доктор биологических наук, профессор, зав. лаборатории эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН, Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Гуляева Людмила Федоровна**, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза ФИЦ Фундаментальной и Трансляционной Медицины, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск

2. **Зенкова Марина Аркадьевна**, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией биохимии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

3. **Кривошеков Сергей Георгиевич**, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом Функциональных резервов организма и спортивной медицины Научно-исследовательского института физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, г. Томск, в своем положительном заключении, подписанном профессором по специальности генетика, д.б.н. Кучер А.Н., и утвержденном директором член.-корр. РАН, профессором, д.б.н. Степановым В.А., указало, что

«Диссертационная работа Рединой Ольги Евгеньевны на тему «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертензии – 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 гипертензия, в частности, были установлены молекулярно-генетические процессы, потенциально-значимые для развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертензии... Диссертационная работа Рединой Ольги Евгеньевны на тему «Комплексное генетическое профилирование гипертонической болезни на модели стресс-чувствительной артериальной гипертензии – крысах линии НИСАГ» 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, 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 ведущей организации на диссертацию и автореферат обсужден на заседании научного семинара лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, протокол № 3 от 2 марта 2020 г.»

Соискатель имеет всего 104 научных трудов из них 84 по теме диссертации, (общим объемом 371 страница) из них статей в журналах из списка ВАК – 29 (в том числе 23 статьи, опубликованных в научных рецензируемых изданиях,

цитируемых в наукометрических базах Scopus и WoS), в сборниках статей – 2, тезисов в материалах всероссийских и международных конференций – 53.

Наиболее значительные статьи Рединой О.Е. по теме диссертации:

1. Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Orlov Yu.L., **Redina O.E.** The differences in brain stem transcriptional profiling in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats // BMC Genomics. - 2019. – V. 20. – Suppl. 3. - 297. (WoS, Scopus, IF= 3.50)
2. Ершов Н.И., Маркель А.Л., **Редина О.Е.** Однонуклеотидные полиморфизмы, специфичные для гипертензивных крыс линии НИСАГ // Биохимия. - 2017. - Т. 82. - № 2. – С. 345-357. [Ershov NI, Markel AL, Redina OE. Strain-specific single-nucleotide polymorphisms in hypertensive ISIAH rats // Biochemistry (Mosc). – 2017. - V. 82. - № 2. – P. 224-235] (WoS, Scopus, IF=1.7)
3. Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Alexandrovich Yu.V., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats // BMC Genomics. – 2016. – V. 17. – Suppl. 14. – 989. (WoS, Scopus, IF= 3.87)
4. Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** The gene-expression profile of renal medulla in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension // BMC Genetics. - 2016. - V. 17. – Suppl. 3. - 151. (WoS, Scopus, IF= 2.15)
5. Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., **Redina O.E.** Genome-wide transcriptome analysis of hypothalamus in rats with inherited stress-induced arterial hypertension // BMC Genetics. – 2016. – V. 17. – Suppl. 1. - 13. (WoS, Scopus, IF= 2.15)
6. **Redina O.E.**, Smolenskaya S.E., Maslova L.N., Markel A.L. The genetic control of blood pressure and body composition in rats with stress-sensitive hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. - 2013. - V. 35. - № 7. - P. 484-495. (WoS, Scopus, IF= 1.46)

На автореферат диссертации поступило 12 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. **Инге-Вечтомов Сергей Георгиевич**, академик РАН, доктор биологических наук, профессор кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета», г. Санкт-Петербург и **Даев Евгений Владиславович**, доктор биологических наук, профессор кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета», г. Санкт-Петербург
2. **Штарк Марк Борисович**, академик РАН, профессор, доктор биологических наук, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии СМ СССР, премии правительства РФ, премии РАМН им. Н.И. Пирогова, председатель президиума ФИЦ Фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск
3. **Пузырев Валерий Павлович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» и **Назаренко Мария Сергеевна**, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»
4. **Жарков Дмитрий Олегович**, член-корр. РАН, доктор биологических наук, заведующий лабораторией геномной и белковой инженерии ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск
5. **Лифшиц Галина Израилевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины ФГБУН Института

химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

6. **Амстиславская Тамара Геннадьевна**, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», г. Новосибирск
7. **Дюжикова Наталья Алековна**, доктор биологических наук, заведующая лабораторией генетики высшей нервной деятельности ФГБУН «Института физиологии им. И.П. Павлова РАН», г. Санкт-Петербург
8. **Афанасьев Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск
9. **Пиковская Наталья Борисовна**, доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Новосибирского Государственного Медицинского Университета», г. Новосибирск
10. **Лобов Геннадий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Института физиологии им. И.П. Павлова РАН», г. Санкт-Петербург
11. **Толстикова Татьяна Генриховна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
12. **Цейликман Вадим Эдуардович**, доктор биологических наук, профессор, директор Высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)», г. Челябинск

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области генетики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институтов в нашей стране в области генетики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **доказано**, что в генетический контроль артериального давления и других признаков, сопровождающих развитие артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ, характеризующихся генетически обусловленной повышенной чувствительностью к эмоциональному стрессу, вовлечены многочисленные гены, контролирующие метаболические процессы, гормональный статус организма и его ответ на разнообразные стимулы, включая иммунный ответ и компенсаторные реакции, направленные на поддержание гомеостаза. **Доказано**, что артериальная гипертония является генетически полиморфным гетерогенным заболеванием и не имеет единой этиологии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **впервые в полногеномном масштабе изучен** генетический контроль признаков, характеризующих гипертензивный статус крыс НИСАГ разного возраста и **определены** генетические локусы, ассоциированные как с уровнем артериального давления в покое и при стрессе, так и с признаками, сопровождающими развитие гипертензивного статуса, такими как вес тела, абсолютная и относительная масса органов-мишеней (надпочечники, почки, сердце, селезенка), концентрация гормона стресса кортикостерона в плазме крови в покое и при стрессе. **Доказано**, что генетический контроль всех изученных признаков зависит от возраста животных. **Доказано**, что у крыс в возрасте 3-4 месяца наблюдается статистически достоверная ассоциация генетических локусов на хромосомах 11, 15 и X с признаком резкого

повышения уровня артериального давления в условиях эмоционального стресса, а у крыс в возрасте 6 месяцев – высоко достоверная ассоциация генетического локуса на хромосоме 1 с уровнем артериального давления в покое и при стрессе.

Изучено взаимное расположение генетических локусов, ассоциированных с артериальным давлением и признаками, сопровождающими развитие гипертонии у крыс НИСАГ, и **доказана** сложная архитектура генетического контроля изученных фенотипических признаков.

Впервые изучены транскриптомы в двух структурах мозга крыс (ствол мозга и гипоталамус), в которых находятся центры регуляции уровня артериального давления, а также в периферических органах (надпочечник, почки), связанных с патогенезом артериальной гипертонии, и **определены** гены, дифференциально экспрессирующиеся в этих органах/тканях у гипертензивных крыс НИСАГ и контрольных нормотензивных крыс WAG (Wistar Albino Glaxo). **Показано**, что в каждом из исследованных органов/тканей имеются многочисленные дифференциально экспрессирующиеся гены, ассоциированные с гипертонией, однако только у одного из них, гена *Ephx2*, кодирующего растворимую эпоксидгидролазу, экспрессия значительно изменена во всех изученных органах/тканях крыс НИСАГ.

Впервые проведен сравнительный анализ генотипа крыс НИСАГ с геномами 42-х линий крыс, включая 11 линий и сублиний крыс, моделирующих разные формы артериальной гипертонии. **Доказано**, что генотип крыс НИСАГ значительно отличается от генотипов крыс других гипертензивных линий. **Выявлены** гены, ассоциированные с артериальной гипертонией, в которых присутствуют однонуклеотидные замены, характерные только для гипертензивных крыс линии НИСАГ.

Изучен характер распределения генетических локусов, ассоциированных с гипертонией, у крыс НИСАГ и других линий гипертензивных крыс. **Доказано**, что у крыс линии НИСАГ генетический контроль изученных признаков только частично совпадает с таковым у других линий гипертензивных крыс.

Изучена специфичность молекулярно-генетических механизмов развития разных форм артериальной гипертензии. **Показано**, что максимальная частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в генотипах 12 изученных линий/сублиний гипертензивных крыс составляет 0.58.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что определены генетические локусы, которые у крыс НИСАГ связаны с гипертензивным статусом, и это может быть использовано для выявления генов-кандидатов, ассоциированных как с развитием патологии, так и с адаптивным ответом, направленным на восстановление гомеостаза.

Показано, что ген *Erx2* дифференциально экспрессируется во всех изученных органах/тканях крыс НИСАГ и может быть перспективной мишенью для разработки препаратов, направленных на профилактику и/или терапию гипертензивного состояния при повышенной чувствительности организма к стрессу.

Создан генетико-физиологический атлас характеристик признаков, ассоциированных с гипертензивным статусом крыс НИСАГ, который может быть использован для дальнейших фундаментальных исследований гипертонической болезни.

Полученные фундаментальные знания могут быть использованы:

- в научно-исследовательских организациях биологического и медицинского профиля, занимающихся изучением генетических основ артериальной гипертензии и других многофакторных заболеваний, как на модельных организмах, так и у человека;
- в учреждениях, специализирующихся на изучении патогенеза, клинической и генетической гетерогенности гипертензии, а также на создании новых таргетных лекарственных препаратов для лечения гипертензии;
- в высших учебных заведениях при подготовке специалистов по общей и медицинской генетике, генетике количественных признаков, а также по физиологии и патофизиологии.

Применительно к тематике диссертации результативно использован комплексный подход с применением широкого спектра современных методов генетики, молекулярной биологии и биоинформатики, включая картирование полигенных признаков с помощью QTL (quantitative trait locs) анализа; секвенирование транскриптомов методом RNA-Seq; анализ экспрессии генов с помощью количественной ПЦР в реальном времени; измерение концентрации эпоксидгидролазы в тканях и кортикостерона в плазме крови крыс методом иммуноферментного анализа и конкурентного белкового связывания, соответственно; функциональную аннотацию генов и выявление однонуклеотидных замен с использованием международных баз данных последовательностей геномов линий и сублиний крыс, а также оригинальное сочетание методов многомерной статистики и корреляционного анализа для эффективного выявления генов, дающих максимальный вклад в межлинейные фенотипические различия гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных контрольных крыс WAG.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа проведена с использованием линии крыс НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертонией, которая признана как генетическая модель, адекватно отражающая проявление признаков артериальной гипертонии у человека. Генетическое картирование проведено с помощью пакета программ, апробированного и широко используемого при проведении аналогичных исследований на международном уровне. Секвенирование транскриптомов проведено на сертифицированном оборудовании в компании «ЗАО Геноаналитика», г. Москва, которая специализируется на выполнении работ по геномному секвенированию. В работе использован интегративный геномно-транскриптомный подход, признанный на международном уровне как один из наиболее эффективных для позиционного картирования генов-кандидатов. Подтверждение полученных результатов проводилось как принятыми в мировой практике методами молекулярной биологии, так и с использованием известных методов многомерной статистики, адаптированных для решения задач, поставленных в диссертационной работе. Высокую

достоверность результатов обеспечивает использование большого числа различных методов, дополняющих друг друга, и сравнительный анализ с другими линиями крыс, моделирующих разные формы артериальной гипертонии, проведенный с учетом информации из международных баз данных. Представленные в диссертационной работе результаты хорошо согласуются с результатами, опубликованными другими исследователями по данной тематике.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии автора в планировании и проведении всех экспериментов, в обработке данных, а также интерпретации, оформлении и публикации результатов, которые изложены в представленной диссертационной работе. Основные результаты получены автором самостоятельно. В большинстве опубликованных статей фамилия автора диссертации стоит на первом или последнем месте, что отражает ведущую роль автора в выполнении представленных в диссертации работ.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют заявленной специальности 03.02.07 – генетика и соответствуют п.1. «Молекулярные и цитологические основы наследственности», п.5 «Методы генетического анализа у прокариот и эукариот. Генетическое картирование. Генетика пола. Внехромосомная наследственность», п.16. «Генетические основы селекции. Генетика количественных признаков. Гибридизация. Гетерозис. Инбридинг» и п.17. «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия.» паспорта специальностей 03.02.07 – генетика (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 18 июня 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Рединой Ольге Евгеньевне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 7 докторов наук по специальности генетика, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь

диссертационного совета,

Доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

18.06.2020 г.