

## 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

Диссертационная работа Рединой О. Е. посвящена поиску генетических детерминант артериальной гипертонии (АГ) с использованием уникальной модельной линии крыс НИСАГ с наследственной предрасположенностью к развитию АГ под влиянием стресса. Поскольку АГ входит в число самых распространенных патологических состояний сердечно-сосудистой системы, а те в свою очередь представляют собой главную причину смертности в современных экономически развитых обществах, тема работы отличается высочайшей актуальностью.

Цель работы, сформулированная диссертантом, заключалась в выявлении генетических и молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития стресс-чувствительной формы артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ. Отличие этой линии от других линий животных, используемых для исследования АГ, заключается главным образом в том, что АГ проявляется не спонтанно, а индуцируется, причем не под влиянием физиологических факторов (излишнее потребление соли и др.), а при стрессе, вызванном поведенческими факторами, что позволяет трактовать полученные на крысах НИСАГ результаты как аналог развития АГ у человека при психоэмоциональном напряжении. Хотя сама линия была выведена в ИЦиГ СО АН СССР еще в 1980-х гг. и охарактеризована фенотипически, появившиеся в последние два десятилетия методы высокопроизводительных генетических исследований дали новые инструменты для изучения генетических основ заболеваний человека и их моделей у животных. Таким образом, представленная к защите работа отличается значительной новизной.

Поиск генов и их аллелей, связанных с наследованием количественных признаков представляет собой непростую задачу. Диссертант грамотно подходит к ее решению, комбинируя методы генетического картирования количественных признаков (QTL-анализ), дифференциальной экспрессии генов в тканях и органах, участвующих в патогенезе АГ, поиска однонуклеотидных полиморфизмов в геномах и транскриптомах линий НИСАГ и контрольной линии WAG и корреляции этих полиморфизмов с фенотипическими признаками для выделения ограниченной группы генов, с высокой вероятностью имеющих отношение к развитию АГ.

Работа построена традиционным образом и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, список литературы из 725

наименований и приложение из 6 таблиц. В обзоре литературы наибольший интерес представляет описание основных генетических моделей артериальной гипертонии млекопитающих и описание линии НИСАГ. Результаты можно разделить на три большие части: 1) использование QTL-анализа в животных F<sub>2</sub>(НИСАГ×WAG) двух возрастов для выявления генетических локусов, ассоциированных с признаками, характеризующими межлинейные различия; 2) сравнительный анализ транскриптомов органов, участвующих в регуляции артериального давления и патогенезе АГ — ствола мозга, гипоталамуса, надпочечников, коркового и мозгового вещества почек — у крыс НИСАГ и WAG; 3) определение и валидация кандидатных генов на основе полученных данных. Диссертант приходит к выводам, что для АГ у крыс НИСАГ характерна сложная система генетического контроля, изменяющаяся в процессе взросления. Линия НИСАГ по своему генотипу однонуклеотидных полиморфизмов значительно отличается от других гипертензивных линий крыс. Во всех органах, участвующих в патогенезе АГ, обнаружены дифференциально экспрессируемые гены, ассоциированные как с развитием АГ, так и с ответами на стресс и другие стимулы, частично компенсирующие патологический процесс. Пожалуй, наиболее важным следствием работы можно считать значительную генетическую неоднородность АГ: в настоящее время общепринято, что разные случаи АГ имеют более десятка разных функциональных причин, однако возможно, что в скором времени общее понятие «артериальная гипертония» станет не более чем симптоматическим, а сами патологии с такой симптоматикой будут выделяться на основе как функциональных, так и молекулярно-генетических особенностей.

Замечания к работе немногочисленны и носят частный характер. Так, из автореферата не до конца понятна обоснованность выделения тех или иных генов из наборов дифференциально экспрессируемых генов для более подробного анализа методами ОТ-ПЦР или иммуноферментного анализа (табл. 9–12, рис. 7–10): обычно утверждается, что они выделяются на основе «анализа информации, имеющейся в базах данных, а также данных литературы» и описываются функции белка-кандидата, но неясно, на каком основании исключены другие гены и их продукты. Рис. 4 в автореферате был бы более информативен, если бы на нем присутствовало распределение SNP по хромосомам и их соответствие картам QTL из рис. 1 и 2.

Несмотря на сделанные частные замечания, работа производит очень хорошее впечатление. Выводы полностью аргументированы и соответствуют полученным результатам. Работа Рединой О. Е. выполнена на высоком уровне и является завершенным исследованием, в котором решена важная научная задача — установлены генетические основы развития артериальной гипертонии у крыс модельной линии НИСАГ. По своей

актуальности, значимости и новизне полученных результатов рассматриваемая диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), а ее автор Редина Ольга Евгеньевна заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 — генетика.

Заведующий лабораторией геномной и белковой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук,  
член-корреспондент РАН, доктор биологических наук

Жарков  
Дмитрий Олегович

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>

Email: [niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru)

30 марта 2020 г.

