

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.12.2022 № 9

О присуждении Зарубину Алексею Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий» по специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки) принята к защите 16 сентября 2022 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.).

Соискатель Зарубин Алексей Андреевич, «30» марта 1994 года рождения. В 2018 году соискатель окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 30.05.01 – медицинская биохимия. В 2021 году соискатель окончил аспирантуру в

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по направлению подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина, специальность 1.5.7 (03.02.07) – Генетика. Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация выполнена в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, Назаренко Мария Сергеевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, руководитель лаборатории популяционной генетики.

Официальные оппоненты:

Чурносов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Медицинский институт, кафедра медико-биологических дисциплин, заведующий;

Шахтшнейдер Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория

молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Кекеевой Татьяной Владимировной, кандидатом медицинских наук, ведущим научным сотрудником лаборатории эпигенетики, указала, что теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о реализации эпигенетических механизмов в атеросклеротической бляшке сонных артерий. Практическая значимость работы связана с разработкой новых методов, алгоритмов и программ для интегративного и мультиомного анализа. Составлены референсные панели для деконволюции типов клеток на основании метилирования ДНК и экспрессии микроРНК. Предложена новая молекулярная классификация атеросклеротических бляшек на основании результатов деконволюции типов клеток. Диссертационная работа Зарубина Алексея Андреевича на тему «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы – по изучению эпигенетических механизмов в атеросклеротических бляшках сонных артерий. Представленная к защите диссертационная работа А.А. Зарубина удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки).

Соискатель имеет 99 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 23 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 статей, зарегистрированы 2 программы для ЭВМ. Работы посвящены изучению эпигенетических механизмов регуляции генов

(экспрессия микроРНК и метилирование ДНК), рассмотрению вопросов клеточной деконволюции и клеточной гетерогенности в атеросклеротических бляшках сонных артерий. В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. Назаренко М.С., Королёва Ю.А., **Зарубин А.А.**, Слепцов А.А. Регулом микроРНК при различных фенотипах атеросклероза // *Молекулярная биология*. 2022. Т. 56(2). С. 227-243 (БАК, WOS, Scopus).
2. Sleptcov A.A., **Zarubin A.A.**, Bogaychuk P.M., Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Nazarenko M.S. Human exome sequence data in support of somatic mosaicism in carotid atherosclerosis // *Data in Brief*. 2021. V. 39. P. 107656 (БАК, WOS, Scopus).
3. **Зарубин А.А.**, Марков А.В., Слепцов А.А., Назаренко М.С. Деконволюция клеточного состава тканей на основе данных секвенирования микроРНК // *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19 (12). С. 64–65 (БАК).
4. Марков А.В., **Зарубин А.А.**, Шарыш Д.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Барбараш О.Л., Пузырев В.П., Назаренко М.С. Проблема клеточной гетерогенности при анализе метилирования ДНК в образцах пораженных атеросклерозом артерий: биоинформатический подход // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019. Т. 8 (S3-2). С. 37 (БАК, Scopus).
5. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А., Королёва Ю.А., Шарыш Д.В., **Зарубин А.А.**, Валиахметов Н.Р., Гончарова И.А., Пузырев В.П., Муслимова Э.Ф., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. Сравнительный анализ экспрессии генов в клетках сосудов у больных с клинически выраженным атеросклерозом // *Биомедицинская химия*. 2018. Т. 64(5). С. 416-422 (БАК, WOS, Scopus).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Директора научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича (г. Курск);
2. Руководителя – главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», доктора медицинских наук Максимовой Надежды Романовны (г. Якутск);
3. Заведующего лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидата медицинских наук Кутихина Антона Геннадьевича (г. Кемерово);
4. Руководителя лаборатории молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», доктора медицинских наук Мешкова Алексея Николаевича (г. Москва);
5. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», кандидата медицинских наук Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск);
6. Заведующей кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Никулиной Светланы Юрьевны (г. Красноярск);

7. Заведующего научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, кандидата биологических наук, Глотова Олега Сергеевича (г. Санкт-Петербург);

8. Руководителя группы регуляторной транскриптомики и эпигеномики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», кандидата биологических наук, Медведевой Юлии Анатольевны (г. Москва);

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации в которой работают ученые, являющиеся специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывается их авторитетностью и компетентностью, а также широкой известностью в предметной области диссертационной работы, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (генетика и эпигенетика многофакторных заболеваний), которые активно разрабатываются учеными, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования с высокими импакт-факторами, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются признанными специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Соискатель и научный руководитель соискателя не работают в ведущей организации и не

являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан оригинальный подход для деконволюции клеточного состава артериальной стенки с использованием данных об уровне метилирования ДНК и экспрессии микроРНК, позволивший выявить и охарактеризовать субфенотипы атеросклеротических бляшек.

предложен новаторский метод интегративного анализа профилей метилирования ДНК и экспрессии микроРНК в клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий и экзомного секвенирования лейкоцитов периферической крови, полученных от одних и тех же пациентов с клинически выраженным атеросклерозом.

доказано наличие взаимосвязей в регуляции эпигенетических процессов в атеросклеротических бляшках сонных артерий, в частности зависимость экспрессии микроРНК от метилирования CpG-сайтов в области промотора их генов и вовлечённость микроРНК в регуляцию экспрессии генов, белковые продукты которых участвуют в контроле метилирования ДНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о различиях в профиле экспрессии микроРНК в клетках атеросклеротических бляшек и интактных частях сонных артерий, а также о связи профиля экспрессии микроРНК и метилирования ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий между собой и с клеточным составом, что расширяет представления об изучаемом явлении;

применительно к проблематике диссертации результативно использован широкий спектр биоинформатических и статистических методов анализа, а также современные молекулярно-генетические методики для анализа генома и эпигенома;

изложены доказательства и аргументы, подтверждающие, что в пораженных атеросклерозом и интактных частях сонных артерий клеточный состав выступает в качестве значимого фактора влияющего на профиль экспрессии микроРНК и метилирования ДНК, при атеросклерозе в клетках сонных артерий наблюдается взаимная регуляция разных эпигенетических процессов и полиморфизм rs2910164 гена *MIR146A* ассоциирован с риском развития клинически выраженного атеросклероза сонных артерий у жителей Западной Сибири славянских национальностей;

раскрыты факты о значимой корреляции уровня метилирования CpG-сайтов cg08960830 и cg25899829 с уровнем экспрессии miR-326 в атеросклеротических бляшках сонных артерий;

изучена связь между различными эпигенетическими процессами и с генетическим полиморфизмом в атеросклеротических бляшках сонных артерий;

проведена модернизация методов генотипирования полиморфизма в структуре генов микроРНК, а также методов клеточной деконволюции, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации;

выявлены кандидатные CpG-сайты и микроРНК, которые обеспечивают взаимосвязь метилирования ДНК и экспрессии микроРНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий;

охарактеризован спектр функционально значимых полиморфных вариантов в структуре зрелых микроРНК у пациентов с выраженным атеросклерозом сонных артерий.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены две программы для ЭВМ; «MultiSNPR» регистрационное свидетельство № 2021610680 от 18.01.2021, «AdapMiR» регистрационное свидетельство № 2021615202 от 05.04.2021;

определены перспективы практического использования разработанных методов и подходов при планировании и проведении исследований,

включающих работу с биологическими образцами, имеющими высокую клеточную гетерогенность;

созданы алгоритмы и методы для эффективного извлечения дополнительной информации и ее интеграции на разных молекулярных уровнях;

представлены новые данные о субфенотипах атеросклеротических бляшек, а также дифференциально метилированных CpG-сайтов и дифференциально экспрессированных микроРНК, позволяющих их классифицировать.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-генетических технологий, методов биоинформационной обработки данных, сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о связи клеточных компонент с эпигенетическим профилем цельной ткани;

идея базируется на анализе современных исследований по эпигенетике атеросклеротического поражения сосудов;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных работ и привлечением данных внешних исследований из открытых источников и баз;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках;

использованы современные методы сбора и обработки информации, образцы биологического материала были получены от пациентов с установленным диагнозом после их комплексного клинического и лабораторного обследования.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы: в планировании исследования, в определении цели и задач работы, в изучении современных отечественных и

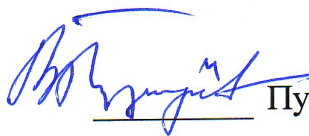
зарубежных литературных источников, экспериментальная работа, в биоинформационном анализе и обобщении экспериментальных данных, в подготовке публикаций по теме выполненной работы и представлении полученных результатов на конференциях российского и международного уровня, в написании диссертационной работы. Основные экспериментальные результаты настоящего исследования получены автором самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (руководитель – доктор медицинских наук, Мария Сергеевна Назаренко).

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель А. А. Зарубин ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 6 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение за выполнение актуальной научно-практической задачи по изучению эпигенетических механизмов регуляции в атеросклеротических бляшках сонных артерий присудить Зарубину Алексею Андреевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 19 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Пузырёв Валерий Павлович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.б.н.



Хитринская Ирина Юрьевна

