

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зарубина Алексея Андреевича «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Несмотря на все усилия по снижению смертности от клинических последствий атеросклероза (инфаркта миокарда и ишемического инсульта), она по-прежнему остается недопустимо высокой, в том числе вследствие старения населения в развитых и развивающихся странах, к которым относится и Российская Федерация. Безусловно, с учетом научного задела отечественной научной школы в области патофизиологии атеросклероза необходимо проводить новые фундаментальные исследования с использованием современных высокопроизводительных методов (включая полнотранскриптомное секвенирование, секвенирование совокупности экспрессируемых микроРНК и глубокий анализ эпигенетических модификаций, в том числе метилирования ДНК) для идентификации новых молекулярных мишеней. В первую очередь представляется целесообразным выявить классы молекул, которые было бы возможно таргетировать при помощи одного препарата с плеiotропным действием, поскольку одной из особенностей анти-атеросклеротической терапии является необходимость пожизненного перорального приема лекарственных средств, имеющих относительно низкую стоимость. В этом аспекте диссертационная работа Зарубина Алексея Андреевича, посвященная идентификации эпигенетических модификаций в клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом посредством как раз указанных выше высокопроизводительных методов, безусловно, является актуальной.

В процессе выполнения диссертационной работы автором был поставлен ряд амбициозных научных задач, включая: 1) оценку профиля экспрессии микроРНК в клетках атеросклеротических бляшек и прилежащих к ним интактных сегментов сонных артерий, полученных от одних и тех же пациентов, с помощью секвенирования микроРНК; 2) выявление и характеризацию спектра микроРНК, дифференциально экспрессированных в вышеуказанных экспериментальных группах; 3) оценку профиля метилирования ДНК и его связи с экспрессией микроРНК в клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий; 4) проведение деконволюции клеточного состава сонных артерий, пораженных атеросклерозом, на основании профилей экспрессии микроРНК и метилирования ДНК. Научная новизна проводимого исследования не вызывает сомнений, такой анализ заслуживает внимания и полезен в контексте составления «молекулярной карты» развития атеросклероза сонных артерий. Автором выявлено, что всего в атеросклеротических бляшках экспрессировано 352 микроРНК (18% от всех аннотированных к настоящему времени микроРНК человека). Показано, что экспрессия целого ряда (125) микроРНК и профиль метилирования ДНК в атеросклеротических и интактных сегментах существенно различается; это, в свою очередь, определяет особенности регуляции широкого спектра генов-мишеней (конкретно в данном случае – 1371 гена), задействованных в различных сигнальных путях и определяющих течение патологических процессов. В частности, автором предложен способ классификации атеросклеротических бляшек по субфенотипам в зависимости от выраженности и локализации метилирования ДНК и экспрессии микроРНК, которые определяют в том числе особенности инфильтрации бляшек лейкоцитами.

Достоверность представленных в автореферате результатов бесспорна, методология соответствует мировому уровню, объем набранных клинических образцов и экспериментальных повторов достаточен для сделанных выводов, статистическая обработка данных не вызывает вопросов.

Автореферат классически изложен, содержит 24 страницы, иллюстрирован 1 таблицей и 5 рисунками. Автореферат полноценно раскрывает актуальность темы исследования, материалы и методы изложены скрупулезно, ясно сформулирована научная новизна. Следует отметить логичность изложения в автореферате результатов исследования, выводов и выносимых на защиту положений. Все поставленные научные задачи выполнены, личный вклад автора сомнений не вызывает. По результатам анализа автореферата можно сделать вывод о соответствии диссертационной работы А.А. Зарубина заявленной научной специальности (генетика) пунктам 6, 7 и 17 паспорта специальности «Генетика» («Эпигенетика», «Реализация генетической информации (транскрипция, трансляция). Механизмы регуляции экспрессии генов. Роль геномных перестроек в реализации генного действия. Взаимодействие генов», «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия»).

По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 4 из них – в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science или Scopus, а также 18 тезисов. Зарегистрированы 2 программы для ЭВМ. Основные положения, выносимые соискателем на защиту, обсуждались на российских и международных конференциях и конгрессах.

Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование Зарубина А.А. «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов является завершенной научно-квалификационной работой. Принципиальных замечаний к автореферату нет. Вопросов при ознакомлении с авторефератом также не возникло.

Диссертационная работа Зарубина Алексея Андреевича «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016г.; №748 от 02.08.2016г, №1024 от 28.08.2017г. и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Зарубин Алексей Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

К.м.н., заведующий лабораторией
молекулярной, трансляционной и цифровой
медицины НИИ КПССЗ

Кутихин Антон Геннадьевич

24.10.2022

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ); 650002, г. Кемерово, бульвар Сосновый, д. 6; Тел. +7(960)907-70-67; E-mail: antonkutikhin@gmail.com; reception@kemcardio.ru; сайт: <https://kemcardio.ru/>

Я, Кутихин Антон Геннадьевич, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Подпись Кутихина Антона Геннадьевича заверяю

Согласен по кадровым вопросам

