

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

Одной из основных причин смертности и инвалидности в мире являются осложнения, обусловленные атеросклерозом. Заболевание является мультифакториальным и в его развитии существенную роль играют наследственные причины. Широкогеномные исследования ассоциаций (GWAS) и анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) позволили выяснить большое количество генов-кандидатов атеросклероза, но все же еще остаются неясными патогенетические и молекулярные механизмы развития сосудистых изменений в стенках артерий при атеросклерозе.

В последние годы для более глубокого понимания процессов происходящих в стенках сосудов, проводятся крупномасштабные эпигеномные исследования ассоциаций (EWAS) и секвенирование микроРНК (miRNA-seq), в которых показана тесная связь метилирования ДНК лейкоцитов и уровня микроРНК сыворотки крови с факторами риска и осложнениями атеросклероза. Но все еще остается актуальным обнаружение новых механизмов развития атеросклероза, определяющие ключевые терапевтические молекулярные мишени, которые обеспечат основу для прецизионной медицины. В данной работе автор использовал интегративный подход для изучения связи экспрессии микроРНК, метилирования ДНК и генетического полиморфизма в области генов микроРНК одновременно в одной и той же атеросклеротической бляшке у человека.

Целью исследования было выявление особенностей эпигенетических модификаций в клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом на основе интегративного анализа экспрессии микроРНК, метилирования ДНК и генетического полиморфизма.

В работе использована выборка из 121 пациента с атеросклерозом сонных артерий сформированная на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) и НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск) с ИБС, артериальной гипертензией, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Всем пациентам по показаниям (>65% стеноза каротидных артерий) проведена каротидная эндартерэктомия. Степень стеноза сонной артерии у пациентов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) составила 90 [80,95]%. Контрольная группа включала 72 относительно здоровых индивидов в отношении сердечно-сосудистой патологии. Всем обследованным, включенным в контрольную группу, было проведено

УЗИ, выявившее начальные стадии атеросклероза сонных артерий (стеноз не превышал 24%), но без гемодинамически значимых нарушений.

Использованы молекулярно-генетические (молекулярно-генетические методы включали секвенирование микроРНК, гибридизацию на биологических микрочипах, экзомное секвенирование и ПЦР-ПДРФ анализ), гистологические, клинические и параклинические методы исследования, а также статистическая и биоинформатическая обработка данных.

В результате диссертационной работы впервые был охарактеризован уровень экспрессии и спектр микроРНК в атеросклеротически поражённых и интактных сонных артериях у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом с помощью микроРНК секвенирования. Разработан оригинальный подход для деконволюции клеточного состава артериальной стенки с использованием данных об уровне метилирования ДНК и экспрессии микроРНК, на основании которых удалось выделить субфенотипы атеросклеротических бляшек в зависимости от степени лейкоцитарной инфильтрации. Между данными субфенотипами атеросклеротических бляшек сонных артерий обнаружены существенные различия по спектру как метилированных CpG-сайтов, так и экспрессированных микроРНК. Анализ коэкспрессии микроРНК в клетках сонных артерий выявляет тесную связь микроРНК друг с другом и зависит от прогнозируемой доли клеточных компонент и степени поражения артерий атеросклерозом. Впервые в настоящем исследовании проведен интегративный анализ 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. Выявлены кандидатные CpG-сайты и микроРНК, которые обеспечивают взаимосвязь метилирования ДНК и экспрессии микроРНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий. Впервые охарактеризован спектр функционально значимых полиморфных вариантов в структуре зрелых микроРНК у пациентов с выраженным атеросклерозом сонных артерий. Впервые установлена ассоциация аллеля С и генотипов CC+CG rs2910164 гена MIR146A с риском развития атеросклероза сонных артерий у жителей Западной Сибири славянских национальностей.

Автор получил основные результаты настоящего исследования самостоятельно. Изучение литературы по теме диссертации, экспериментальная работа, биоинформатическая обработка данных, анализ и статистическая обработка собственных результатов, а также написание диссертации выполнены лично автором. Диссертант участвовал на всех этапах опубликования полученных результатов и их представления на научных конференциях.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и 3 приложений. Полный объём диссертации составляет 124 страниц, включая 27 рисунков и 21 таблицу. Список литературы содержит 219 источников.

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, является законченным научным трудом.

Диссертационная работа 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.

Руководитель – главный научный сотрудник
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»
Минобрнауки России, доктор медицинских наук
(1.5.7-генетика (медицинские науки)
и 3.1.21-педиатрия)

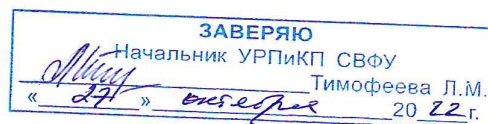
Максимова Надежда Романовна

Я, Максимова Надежда Романовна, 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.

« 27 » октября _____ 2022 г.

Данные об организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 677000, город Якутск, Белинского, 58, каб. 315 (приемная), <https://www.s-vfu.ru>, Телефон: +7 (4112) 35-20-90, Эл. почта: rector@s-vfu.ru

Подпись д.м.н. Максимовой Н.Р. заверяю:



Данные об авторе отзыва:

Максимова Надежда Романовна, доктор медицинских наук,
руководитель – главный научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории
“Молекулярная медицина и генетика человека”
МИ ФГАОУ ВО
“Северо-Восточный федеральный университет им.
М.К. Аммосова» Минобрнауки России
Адрес: 677000, Россия, Республика Саха (Якутия),
г. Якутск, ул. Кулаковского, 46
Тел. 8(4112) 49-65-42, E-mail: nogan@yandex.ru