

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**

Атеросклероз, являясь широко распространенным и значимым заболеванием, осложнения которого - это ведущая причина смертности и инвалидизации во всех странах мира, представляет большую социальную, медицинскую, диагностическую и научную проблему. Клинические проявления заболевания зависят от локализации и степени атеросклеротического поражения артерий. При этом атерогенез является динамичным и комплексным патологическим процессом, в основе которого лежит большое количество различных причин. Факторы риска атеросклероза и его осложнения имеют выраженную генетическую компоненту. Технологии анализа ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма отдельных генов кандидатов и широкогеномные исследования ассоциаций позволяют объяснить не более 25% совокупного риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, но не проясняют всего многогранного спектра молекулярных механизмов патологических изменений, происходящих в стенке артерий.

В последнее время большое внимание уделяется изучению эпигенетических механизмов регуляции активности генов в различных клетках, в том числе и в органах-мишенях при патологии. К таким механизмам, регулирующим экспрессию генов и фенотип клеток без изменений в нуклеотидной последовательности ДНК, относят метилирование ДНК и РНК-интерференцию. В ряде исследований удалось показать тесную связь метилирования ДНК лейкоцитов и уровня микроРНК сыворотки крови с факторами риска и осложнениями атеросклероза, что предоставляет новые возможности для идентификации индивидов из группы высокого риска развития острых сосудистых событий.

Атеросклеротические бляшки артерий на поздней стадии патологического процесса гистологически достаточно хорошо охарактеризованы. Предполагается, что профили метилирования ДНК и экспрессии микроРНК будут информативны для молекулярной классификации образцов атеросклеротических бляшек. Показано, что микроРНК сами могут быть мишенями для эпигенетических мо-

дификаций, в том случае, когда в области промоторов генов микроРНК изменяется уровень метилирования ДНК, что приводит к изменению их экспрессии. В свою очередь микроРНК способны изменять уровень метилирования ДНК, регулируя ДНК-метилтрансферазу или метил-ДНК связывающие белки. Показано, что метилирование ДНК в области генов микроРНК выше по сравнению с белок-кодирующими генами. А в некоторых регионах хромосом, обогащенных CpG-сайтами, а также в CpG-островках содержится большое число микроРНК.

Однако исследования на основе интегративного подхода для изучения связи экспрессии микроРНК, метилирования ДНК и генетического полиморфизма в области генов микроРНК одновременно в одной и той же атеросклеротической бляшке у человека, до настоящего времени не проводились. Поскольку данные механизмы могут взаимно дополнять друг друга, обеспечивая функционирование обратной связи, их познание позволит обнаружить новые закономерности развития атеросклероза, в том числе определит ключевые терапевтические молекулярные мишени и обеспечит основу для прецизионной медицины. При этом эпигенетические модификации могут являться биомаркерами для прогноза и диагностики осложненного течения атеросклеротического поражения артерий. В силу этого, диссертационная работа Зарубина Алексея Андреевича, посвященная выявлению 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, является своевременным и весьма актуальным исследованием.

В своей диссертационной работе Зарубина Алексея Андреевича впервые охарактеризовал уровень экспрессии и спектр микроРНК в атеросклеротически поражённых и интактных сонных артериях у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом с помощью микроРНК секвенирования. Для проведения исследования им был разработан собственный 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. У пациентов с клинически выраженным атеросклерозом в клетках атеросклеро-

тических бляшек и интактных частях сонных артерий существуют различия в профиле экспрессии широкого спектра микроРНК, которые демонстрируют плейотропное влияние в отношении регуляции многих генов-мишеней, сигнальных путей и заболеваний.

Автором установлено, что при атеросклерозе в клетках сонных артерий наблюдается взаимная регуляция эпигенетических процессов: экспрессия микроРНК зависит от метилирования CpG-сайтов в области промотора их генов, а микроРНК вовлечены в регуляцию экспрессии генов, белковые продукты которых участвуют в контроле метилирования ДНК. Помимо этого впервые установлена ассоциация аллеля С и генотипов CC+CG rs2910164 гена *MIR146A* с риском развития атеросклероза сонных артерий у жителей Западной Сибири славянских национальностей.

Автором создан оригинальный алгоритм для обработки данных микроРНК секвенирования с последующим точным извлечением информации о полиморфизмах в их структуре, который может быть использован для получения нового уровня данных при проведении экспериментов по секвенированию микроРНК.

В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием современных молекулярно-генетических технологий, методов клинического и параклинического обследования пациентов, гистологического анализа тканей, с использованием биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит рисунки и таблицу подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой опубликованы 23 научные работы, среди которых 5 статей в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук. Автором зарегистрированы две программы для ЭВМ - «ADAPMIR» и «MULTISNPR». Результаты исследования были должным образом представлены в виде устных и постерных докладов, всесторонне обсуждены на различных Российских и зарубежных научных форумах. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного исследования и проведенного анализа.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Зарубина Алексея Андреевича «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий» является ус-

пешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое практическое значение для медицинской генетики, кардиологии, существенно расширяет знания о молекулярных механизмах атерогенеза и развития сердечно-сосудистых заболеваний, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 - Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru



Масленников
Аркадий Борисович

Данные об организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю

Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»

«14» ноября 2022 г.



Н.Ф. Прибыльцова