

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Королёвой Юлии Александровны по теме
«Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при
атеросклерозе сонных артерий»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)**

Несмотря на предпринимаемые меры по снижению смертности от клинических последствий атеросклероза сонных артерий (ишемический инсульт и хронические формы недостаточности кровоснабжения мозга), она по-прежнему остается на недопустимо высоком уровне, что связано, в том числе со старением населения в развитых и развивающихся странах, включая Российскую Федерацию. Безусловно, учитывая научный задел отечественной научной школы в области патофизиологии атеросклероза необходимо проводить новые фундаментальные исследования с использованием современных методов (включая высокопроизводительное массовое параллельное секвенирование и микрочиповые исследования, в том числе для анализа метилирования ДНК и секвенирование совокупности экспрессируемых микроРНК) для выявления новых молекулярных мишеней. Поскольку при лечении атеросклероза необходимо принимать препараты в течение всей жизни, важно определить группы молекул и регуляторные оси, на которые можно было бы воздействовать с помощью одного препарата с плеiotропным действием. В этом контексте диссертационная работа Королёвой Юлии Александровны, несомненно, актуальна.

В процессе работы над диссертацией автором были поставлены несколько важных научных задач. В их числе:

1. Анализ уровня метилирования CpG-сайтов отдельных генов микроРНК и их регуляторных элементов в атеросклеротических бляшках и интактных

сосудах, а также в лейкоцитах крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий и контрольной группы с помощью массового параллельного секвенирования.

2. Оценка связи метилирования анализируемых регионов генов микроРНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий и лейкоцитах крови индивидов с развитием клинически выраженного атеросклероза, а также с клиническими и гистологическими параметрами нестабильности атеросклеротических бляшек.

3. Выявление дифференциально метилированных CpG-сайтов в генах микроРНК и их регуляторных элементах в зависимости от клинической и гистологической нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий с помощью метилочипов.

4. Анализ связи экспрессии микроРНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий и уровня метилирования анализируемых CpG-сайтов в генах микроРНК и их регуляторных элементах.

Научная новизна проводимого исследования не вызывает сомнений, такой анализ представляет большой интерес и ценность для составления «молекулярной карты» с развития и осложненного течения атеросклероза сонных артерий. Автором установлена тканеспецифичность метилирования генов и регуляторных регионов отдельных микроРНК (miR-10b, miR-21, miR-100, miR-127 и miR-143/145) и определены микроРНК, в генах и/или регуляторных элементах которых были выявлены дифференциально метилированные сайты между атеросклеротическими бляшками сонных артерий и интактными внутренними грудными артериями (кластер miR-23b/27b/24-1, miR-29b-2, miR-29c, miR-125b-1, miR-155, miR-377). Автором идентифицированы 7 микроРНК (miR-10b-3p, miR-10b-5p, miR-143-3p, miR-145-3p, miR-23b-3p, miR-27b-3p и miR-24-1-5p), экспрессия которых в атеросклеротической бляшке потенциально регулируется через метилирование; подчеркнута неоднозначная связь уровня метилирования генов и экспрессии микроРНК в клетках атеросклеротической бляшки. Обозначены регуляторные оси miR-10b-5p/KLF4 (в макрофагах и клетках эндотелия), miR-10b-5p/NCOR2 (в тучных клетках и эритроцитах), miR-10b-5p/ABCA1 и miR-27b-3p/ABCA1 (в тучных клетках), а также miR-27b-

3p/SEMA6A (в клетках эндотелия) и miR-27b-3p/ROR1 (в гладкомышечных клетках и фибробластах), которые могут быть значимы в отношении формирования и нестабильного течения атеросклеротического поражения сонных артерий.

Достоверность представленных в автореферате результатов не вызывает сомнений, методология соответствует актуальным требованиям. Количество собранных клинических образцов и объем экспериментов достаточны для сделанных выводов, статистическая обработка данных не вызывает вопросов.

Автореферат классически изложен, содержит 24 страницы, иллюстрирован 1 таблицей и 6 рисунками. Автореферат в полной мере отражает актуальность темы исследования, материалы и методы представлены подробно, ясно сформулирована научная новизна. Результаты исследования, выводы и положения, выносимые на защиту, изложены логично. Все поставленные научные задачи выполнены, личный вклад автора сомнений не вызывает.

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из которых 2 – в периодических научных журналах, индексируемых в Scopus, а также 23 статьи в сборниках и тезисы конференций. Основные результаты диссертационного исследования обсуждались на российских и международных конференциях и конгрессах.

Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование Королёвой Ю. А. «Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при атеросклерозе сонных артерий», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки), по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов является завершённой научно-квалификационной работой. Принципиальных замечаний к автореферату нет. Вопросов при ознакомлении с авторефератом также не возникло.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Королёва Юлия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

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

Научный сотрудник
отдела амбулаторных
лечебно-диагностических технологий
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
кандидат медицинских наук

Бланкова Зоя Николаевна

Подпись кандидата медицинских наук Бланковой З.Н. заверяю:

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

«26» декабря 2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России), адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15А, Тел. 8-495-150-44-19, e-mail: info@cardioweb.ru, сайт: www.cardio.ru