

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)

Одной из основных причин смертности и инвалидности в мире являются осложнения, обусловленные атеросклерозом артерий различной локализации. Данное заболевание является многофакторным, в развитии которого задействованы, в том числе эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и экспрессия микроРНК. Однако исследования, в которых анализируется связь изменения метилирования в области генов микроРНК при многофакторных заболеваниях, в том числе при атеросклерозе, немногочисленны. В то же время, остается актуальным обнаружение новых механизмов развития атеросклероза, определяющие ключевые терапевтические молекулярные мишени, которые обеспечат основу для прецизионной медицины. В данной работе автор проводила выявление регуляторных элементов генов микроРНК, экспрессия которых связана с нестабильностью атеросклеротических бляшек, и анализировала их метилирование в атеросклеротических бляшках и лейкоцитах крови при осложненном течении атеросклероза сонных артерий.

Целью исследования была характеристика метилирования в генах микроРНК и их регуляторных элементах при формировании и нестабильном течении клинически выраженного атеросклероза сонных артерий.

В работе использована выборка из 92 пациентов с атеросклерозом и значительным стенозом сонной артерии (>65%). Всем пациентам по показаниям проведена каротидная эндартерэктомия. Контрольная группа включала 32 относительно здоровых индивида в отношении сердечно-сосудистой патологии. Всем обследованным, включенным в контрольную группу, было проведено УЗИ сонных артерий и стеноз не превышал 25%.

Использованы молекулярно-генетические, гистологические, клинические и параклинические методы исследования, а также статистическая и биоинформатическая обработка данных. Молекулярно-генетические методы включали высокопроизводительное массовое параллельное секвенирование, микрочиповое исследование на платформе Infinium MethylationEPIC BeadChip и секвенирование микроРНК.

В результате диссертационной работы для всех анализируемых регионов генов микроРНК показана связь уровня метилирования ДНК с формированием атеросклеротического процесса в сонных артериях. При этом атеросклеротическое поражение сонных артерий, преимущественно, характеризуется гипометилированием регуляторных элементов и «тела» генов микроРНК. На основании данных в открытом доступе в генах микроРНК и их регуляторных элементах выявлены CpG-сайты, дифференциально метилированные в зависимости от степени нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий. Также на основании данных в открытом доступе показано, что изменение метилирования генов микроРНК через сеть взаимодействия микроРНК и их мишеней, может влиять на развитие атеросклероза на различных этапах, вплоть до дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Автор получила 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 участвовала на всех этапах опубликования полученных результатов и их представления на научных конференциях.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и 5 приложений. Полный объём диссертации составляет 203 страницы, включая 46 рисунков и 12 таблиц. Список литературы содержит 278 источников.

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 2 из них — в периодических научных журналах, индексируемых в Scopus, а также 23 статьи в сборниках и материалах 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. по теме «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), 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 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Королёва Юлия Александровна, 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.

«5» декабря 2024 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