

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Королёвой Юлии Александровны
«Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при
атеросклерозе сонных артерий», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – Генетика**

Атеросклероз в силу высокой распространенности, хронического течения, склонности к осложненному течению и инвалидизации представляют серьезную медицинскую и социальную проблему. Атеросклероз, как комплексное поражение артерий, характеризующееся хроническим воспалением и ремоделированием сосудистой стенки, в итоге, приводит к формированию атеросклеротических бляшек. При поражении сонной артерии разрыв или же эрозия такой бляшки способствует адгезии тромбоцитов, формированию тромбов, окклюзии артерий и острым ишемическим нарушениям, формированию хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга, являются одной из наиболее частых причин смертности.

Установлено, что в биологические процессы развития атеросклероза активно вовлечены микроРНК – малые регуляторные биомолекулы, которые представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК длиной от 16 до 27 нуклеотидов. Однако молекулярный механизм их регуляторного участия в патогенезе атеросклероза остается недостаточно изученным. Так большинство работ в отношении анализа метилирования ДНК в регуляторных элементах генов микроРНК выполнены в отношении онкологических заболеваний. Исследований же, в которых изучаются и анализируются процессы метилирования в области генов микроРНК и их роль при атеросклерозе, очень мало. Выявление закономерностей изменения уровня метилирования генов микроРНК в клетках и тканях пациентов может позволить выявить потенциальные биомаркеры развития и прогноза осложненного течения атеросклероза. В силу этого, диссертационная работа Королёвой Ю.А., посвященная характеристике метилирования в генах микроРНК и их регуляторных элементах при формировании и нестабильном тече-

нии клинически выраженного атеросклероза сонных артерий, является своевременным и весьма актуальным научным исследованием.

В диссертационном исследовании, успешно выполненном Королёвой Юлией Александровной, впервые оценена взаимосвязь метилирования регуляторных регионов широкого спектра генов микроРНК с развитием, прогрессированием и осложненным течением атеросклероза в отношении острых сосудистых событий и гистологически нестабильной атеросклеротической бляшки сонных артерий. Автором впервые показано, что тканеспецифичность метилирования генов микроРНК выражается в более высоком уровне метилирования *MIR21*, *MIR127*, регуляторных элементов *MIR100* и *MIR143* и в более низком уровне метилирования *MIR10B* и *MIR143* в лейкоцитах периферической крови по сравнению с тканями сосудов, независимо от наличия атеросклероза сонных артерий. При этом в пораженных атеросклерозом сонных артериях отмечено снижение метилирования в гене *MIR10B*, в «теле» *MIR21* и *MIR143*, а также в области регуляторного элемента E-box гена *MIR100* по сравнению с интактными сосудами.

По результатам проведенного исследования автором выявлена ассоциация атеросклеротического поражения и его нестабильного течения с преимущественным гипометилированием в области широкого спектра генов микроРНК и их регуляторных элементов в клетках сонных артерий. Убедительно доказано, что микроРНК, в генах и/или регуляторных элементах которых изменяется уровень метилирования ДНК при нестабильном течении атеросклероза, взаимодействуют с транскрипционным фактором p53, а их мишени участвуют в регуляции процессов развития (в том числе, программируемой клеточной гибели), транскрипции, ответе на эндогенные стимулы, фосфорилировании белка, метаболизме липидов, организации внеклеточного матрикса и фокальной адгезии. В атеросклеротических бляшках установлена разнонаправленная корреляция уровня метилирования в области генов микроРНК и экспрессии микроРНК. В клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий в промоторах генов *MIR10B*, *MIR143*, *MIR143HG* (*CARMN*), и *MIR23B* идентифицированы cis-miR-eQTMс, которые

могут быть значимы в отношении формирования и нестабильного течения атеросклероза.

В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием комплекса современных методов клинического и параклинического обследования пациентов с атеросклерозом сонных артерий, гистологического анализа тканей артерий, высокоразрешающих молекулярно-генетических технологий и методов, биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой было опубликовано 30 научных работ, среди которых 7 статей в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук. Сформированная автором уникальная коллекция биологического материала тканей сосудов и клеток крови пациентов с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий может быть использована для дальнейших исследований в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования были должным образом представлены автором в виде докладов и всесторонне обсуждены на различных Российских научных форумах и конгрессах с международным участием (при этом ряд докладов автора отмечены оргкомитетами дипломами первой степени). Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного научного исследования и проведенного анализа. Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Королёвой Юлии Александровны на тему «Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при атеросклерозе сонных артерий» является успешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое практическое значение для медицинской генетики, кардиологии, профилактической медицины, существенно расширяет и дополняет знания о

молекулярных механизмах развития и осложненного течения атеросклероза, полностью соответствует требованиям п.9-14 «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

«23» декабря 2024 г.

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»*

«23» декабря 2024 г.



Н.Ф. Прибыльцова