

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 28.01.2025 г. № 19

О присуждении Королёвой Юлии Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при атеросклерозе сонных артерий» по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки) принята к защите 08.10.2024 г. (протокол заседания № 16) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 г. №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.).

Соискатель Королёва Юлия Александровна, «26» декабря 1989 года рождения, в 2013 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) по направлению подготовки «медицинская биохимия». В 2015 году окончила ординатуру по специальности «Лабораторная генетика» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» (г. Томск). С 2019 года соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Назаренко Мария Сергеевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, руководитель лаборатории популяционной генетики.

Официальные оппоненты:

Мешков Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт персонализированной терапии и профилактики, руководитель,

Шахтшнейдер Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Петровой Татьяной Александровной, кандидатом биологических наук, научным сотрудником Научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и Костаревой Анной Александровной, доктором медицинских наук, директором Института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что полученные в ходе выполнения исследования новые знания расширяют представление о вариабельности метилирования ДНК при атеросклерозе, а также его связи с экспрессией микроРНК в клетках атеросклеротических бляшек. Выявленные корреляции между метилированием регуляторных регионов генов микроРНК, экспрессией микроРНК и гистологически/клинически значимыми признаками развития и осложненного течения атеросклероза дают предпосылки для дополнительных исследований с целью поиска биомаркеров развития острых сосудистых событий. Полученные данные дополняют существующие представления о молекулярных механизмах развития нестабильности атеросклеротической

бляшки, а также выявляют новые гены, сигнальные и метаболические пути для установления потенциальных биомаркеров прогноза и диагностики осложненного течения данной патологии, а также поиска новых мишеней для таргетной терапии атеросклероза. В исследовании представлены методы и подходы, которые могут найти применение при планировании и реализации других исследований.

Диссертационная работа Королёвой Юлии Александровны «Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при атеросклерозе сонных артерий» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей значение для медицинской генетики, по анализу связи изменения уровня метилирования генов микроРНК и их регуляторных элементов с вариабельностью экспрессии этих микроРНК при формировании и нестабильном течении клинически выраженного атеросклеротического процесса.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объёму проведенных исследований представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор – Королёва Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Королёвой Юлии Александровны на тему «Метилирование генов микроРНК и их регуляторных элементов при атеросклерозе сонных артерий» рассмотрен, обсужден и одобрен на семинаре Научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 67 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 34 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ. В опубликованных работах достаточно полно изложены материалы диссертации. Работы, написанные при непосредственном личном участии соискателя, посвящены изучению метилирования ДНК, в том числе в области генов микроРНК, при атеросклерозе сонных артерий.

В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Королёва Ю.А.**, Зарубин А.А., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е., Муслимова Э.Ф., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Анализ

уровня метилирования предполагаемого регуляторного региона гена *MIR100* при атеросклерозе сонных артерий методом таргетного бисульфитного секвенирования // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 43-46. (K2)

2. Гончарова И.А., **Королева Ю.А.**, Слепцов А.А., Бабушкина Н.П., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Связь локуса 17q23.1 с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20. – № 10. – С. 25-32.

3. **Королёва Ю.А.**, Марков А.В., Слепцов А.А., Зарубин А.А., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Анализ уровня метилирования гена *MIR21* в сосудах и лейкоцитах крови при атеросклерозе сонных артерий методом таргетного бисульфитного секвенирования // Медицинская генетика. – 2020 – Т. 19. – № 5. – С. 41-43.

4. Марков А.В., Бабушкина Н.П., Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Зарубин А.А., Слепцов А.А., **Королёва Ю.А.**, Шарыш Д.В., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Особенности метилирования CpG-сайтов в области гена микроРНК *MIR10B* и гена транскрипционного фактора *TWIST1* при атеросклерозе // Медицинская генетика. – 2020 – Т. 19. – № 5. – С. 44-45.

5. **Королева Ю.А.**, Зарубин А.А., Марков А.В., Казанцев А.Н., Барбараш О.Л., Назаренко М.С. Анализ связи уровня метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2018 – Т. 33. – № 2. – С. 77-82. (Scopus)

6. Назаренко М.С., Марков А.В., **Королева Ю.А.**, Слепцов А.А., Казанцев А.Н., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека // Российский кардиологический журнал. – 2017 – Т. 10. – № 150. – С. 42-48. (Scopus)

7. Марков А.В., Назаренко М.С., **Королёва Ю.А.**, Лебедев И.Н., Слепцов А.А., Фролов А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С., Пузырев В.П. Уровень метилирования промоторного региона гена *HOXD4* у больных атеросклерозом // Медицинская генетика. – 2014 – Т. 13. – № 139. – С. 39-42.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заведующего лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата биологических наук Мирошниковой Валентины Вадимовны (г. Санкт-Петербург).
2. Директора Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича (г. Курск).

3. Заведующей кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Никулиной Светланы Юрьевны (г. Красноярск).
4. Руководителя – главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук Максимовой Надежды Романовны (г. Якутск).
5. Научного сотрудника отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата медицинских наук Бланковой Зои Николаевны (г. Москва).
6. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, кандидата медицинских наук, чл.-корр. РАЕН Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск).

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для оценки научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (медицинская генетика, генетика многофакторных заболеваний), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация и ее сотрудники (доктор медицинских наук, профессор Костарева Анна Александровна; доктор

медицинских наук, профессор, академик РАН Конради Александра Олеговна) широко известна своими научными исследованиями в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний и медицинской генетики. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые положения, расширяющие фундаментальные знания о связи уровня метилирования регуляторных элементов генов микроРНК с вариабельностью экспрессии зрелых молекул микроРНК при нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий у человека;

предложены оригинальные суждения о значимости участия регуляторных осей miR-10b-5p/KLF4, miR-10b-5p/NCOR2, miR-10b-5p/ABCA1 и miR-27b-3p/ABCA1, а также miR-27b-3p/SEMA6A и miR-27b-3p/ROR1 в формировании и нестабильном течении атеросклеротического поражения сонных артерий;

доказано наличие закономерностей изменения уровня метилирования генов микроРНК в клетках и тканях пациентов с клинически выраженным атеросклерозом, что может дать основу для установления потенциальных биомаркеров развития и прогноза осложненного течения данной патологии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о вариабельности метилирования регуляторных элементов генов микроРНК в атеросклеротических бляшках и лейкоцитах периферической крови при осложненном течении атеросклероза сонных артерий;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования, включая молекулярно-генетические, биоинформатические и статистические методы для идентификации уровня метилирования регуляторных элементов генов микроРНК, экспрессия которых связана с нестабильностью атеросклеротических бляшек, с привлечением клинического и параклинического обследования индивидов, гистологического анализа тканей артерий;

аргументированы и изложены результаты, касающиеся связи изменения уровня метилирования генов микроРНК и их регуляторных элементов с вариабельностью экспрессии этих микроРНК при клинически выраженном атеросклерозе и его нестабильном течении, а также данные о предполагаемых молекулярных путях и регуляторных осях, в которых участвуют микроРНК и их мишени;

изучены корреляции между уровнем метилирования регуляторных регионов генов микроРНК, экспрессией микроРНК и гистологически / клинически значимыми признаками развития и осложненного течения атеросклероза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены наиболее информативные микроРНК-биомаркеры, дифференцирующие различные патологические состояния и особенности клинической картины атеросклероза;

создан подход к интеграции и оптимизации анализа внешних данных из открытых источников и баз для поиска биомаркеров острых сосудистых событий;

представлены новые данные о предполагаемых молекулярных путях и регуляторных осях, в которых участвуют микроРНК, экспрессия которых связана с нестабильностью атеросклеротических бляшек, и их мишени, что может быть использовано для поиска новых мишеней для таргетной терапии атеросклероза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-генетических методов, с использованием сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о связи метилирования регуляторных элементов генов микроРНК с экспрессией зрелых молекул микроРНК;

идея базируется на анализе данных современных публикаций в области эпигенетики, генетики многофакторных заболеваний и медицинской генетики;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено качественное и количественное соответствие авторских результатов с таковыми, представленными в независимых источниках по метилированию генов микроРНК при атеросклеротическом поражении артерий;

использованы современные методы сбора и обработки информации, репрезентативные выборки пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту, после их комплексного клинического и параклинического обследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая планирование исследования, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, проведение молекулярно-генетических исследований, биоинформатического и статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, анализ внешних данных из открытых источников и баз, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

