

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)**

Атеросклероз - мультифакториальное широко распространенное заболевание, основная причина инфаркта миокарда и инсульта.

В последние годы в механизмах развития атеросклероза, его клинической манифестации и прогрессирования, все большее значение придается эпигенетическим маркерам. Определение молекулярных механизмов прогрессирования атеросклероза, безусловно может открыть новые возможности для совершенствования перечня мер профилактики данной патологии.

Цель исследования: охарактеризовать метилирование в генах микроРНК и их регуляторных элементах при формировании и нестабильном течении клинически выраженного атеросклероза сонных артерий.

Материал исследования представлен следующим образом: 92 пациента с атеросклерозом и значительным стенозом сонной артерии. Контрольная группа включала 32 относительно здоровых индивида. Их средний возраст сопоставим с пациентами, включенными в основную группу исследования. Таким образом, представленная выборка репрезентативна.

Методология и методы исследования. В работе использованы современные методы молекулярно-генетического, статистического и биоинформатического анализа, а также методы клинического и параклинического обследования пациентов, гистологического анализа тканей артерий. Молекулярно-генетические методы включали бисульфитное секвенирование ампликонов с использованием технологии высокопроизводительного массового параллельного секвенирования, микрочиповое исследование бисульфитно-модифицированной ДНК, анализ экспрессии микроРНК.

Кроме того, в работе были проанализированы внешние данные из электронного репозитория Gene Expression Omnibus (GEO), которые содержат информацию о метилировании ДНК в стенках кровеносных сосудов различных русел и в цельной крови (GSE66500, GSE46401, GSE149759, GSE69138, GSE107143, GSE62867), а также наборы

данных по транскриптому единичных клеток атеросклеротических бляшек сонных артерий (GSE159677, GSE155512).

Научная новизна. В результате исследования впервые оценена связь метилирования регуляторных регионов широкого спектра генов микроРНК с развитием и осложненным течением атеросклероза в отношении острых сосудистых событий и гистологически нестабильной атеросклеротической бляшки сонных артерий. Получены новые данные о тканеспецифичности метилирования регуляторных элементов и «тел» генов *MIR10B*, *MIR21*, *MIR100*, *MIR127* и *MIR143* при атеросклерозе сонных артерий. В атеросклеротических бляшках установлена разнонаправленная корреляция метилирования регуляторных регионов генов микроРНК с отдельными параметрами гистологической нестабильности бляшки, а также с экспрессией микроРНК. В лейкоцитах периферической крови показаны разнонаправленные корреляции с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий и его патогенетически значимыми признаками. В клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий в промоторах генов *MIR10B*, *MIR143*, *MIR143HG* (*CARMN*) и *MIR23B* идентифицированы локусы количественных признаков метилирования, связанные с экспрессией близрасположенных микроРНК, которые могут быть значимы в отношении формирования и нестабильного течения атеросклероза.

Теоретическая и практическая значимость работы, несомненно, высока. Полученные данные о связи изменения уровня метилирования генов микроРНК и их регуляторных элементов с вариабельностью экспрессии этих микроРНК при формировании и нестабильном течении клинически выраженного атеросклероза могут быть использованы в целях поиска новых мишеней для таргетной терапии атеросклероза.

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них – 2 в периодических научных журналах, индексируемых Scopus, а также 23 публикации в сборниках и тезисы конференций. Основные результаты исследования по теме диссертационной работы 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. Замечаний к изложению автореферата нет.

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.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Никулина Светлана Юрьевна

т/с: 8 (908) 212-53-79

E-mail: nicouluna@mail.ru

« 4 » декабря 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Никулиной Светланы Юрьевны заверяю:

Я, Никулина Светлана Юрьевна, 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.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1
Телефон: +7 (391)228-08-76
Официальный сайт: <https://krasgmu.ru/>
Электронный адрес: rector@krasgmu.ru



Подпись _____
УДОСТОВЕРЯЮ.
Специалист отдела кадров:
_____ (подпись)
4 » декабря 2024 г. (расшифровка подписи)

