

## Отзыв

на автореферат диссертации **Сазоновой Маргариты Александровны** на тему: **«Связь мутаций митохондриального генома с формированием атеросклеротических поражений артериальной стенки»** на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика»

Снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор является одной из актуальных медико-социальных проблем. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний огромное значение имеет атеросклероз, поскольку вклад заболеваний атеросклеротического генеза и их последствий в общую смертность составляет 90%. Несмотря на существенные достижения в области медицины и биологии, до сих пор нет достаточно эффективных терапевтических средств и мишеней для антиатеросклеротической терапии. Говоря об актуальности, важным и перспективным дополнением к существующим системам оценки сердечно-сосудистого риска является анализ генетической предрасположенности. В настоящее время установлено, что на развитие атеросклероза могут влиять изменения, как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека. Однако работ связанных с анализом мутаций митохондриальной ДНК и атеросклерозом представлено неоправданно мало, хотя изучение генетических характеристик с использованием новых молекулярных технологий является актуальным и своевременным. Именно к такого рода исследованиям относится работа Сазоновой М.А., которая посвящена изучению связи мутаций митохондриального генома с атеросклеротическими поражениями артериальной стенки человека. Значимость проведенного исследования не вызывает сомнения, так как собран и проанализирован уникальный материал, включающий анализ уровня гетероплазии митохондриальных мутаций в участках морфологически картированной интимы аорты человека. Диссертантом впервые разработан оригинальный метод количественной оценки мутантного аллеля митохондриального генома. Описаны способы

определения и подсчета процента гетероплазмии мутаций митохондриального генома.

Большинство данных, полученных автором, являются приоритетными. Сазоновой М.А. обнаружены отличия в уровне гетероплазмии разных участков как нормальной, так и пораженной атеросклерозом сосудистой стенки, что подтвердило мозаичное расположение атеросклеротических поражений в интиме артерий. Определена диагностическая роль молекулярных изменений митохондриального генома, характерных для разных типов атеросклеротического поражения. Показано, что мутации m.652delG, m.3336T>C, m.12315G>A, m.14459G>A, m.13513G>A и m.14846G>A в клетках крови связаны с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а мутации m.12315G>A, m.15059G>A, m.13513G>A и m.14846G>A – с утолщением интимо-медиального слоя сонных артерий. Результаты исследования диссертанта показали, что генетическая предрасположенность к атеросклерозу определяется суммарной нагрузкой митохондриального генома, обусловленной сочетанием мутаций, ассоциированных с атеросклерозом. Выявлены два гаплотипа m.1555A>G-m.5178C>A-m.13513G>A и m.652delG-m.12315G>A-m.3256C>T, ассоциированные с атеросклерозом, которые обусловлены сцепленными между собой мутациями мтДНК. Разработанный автором диссертации метод позволил показать, что гаплогруппа митохондриального генома U - связана с атеросклеротическими поражениями, в то время как митохондриальные гаплогруппы M и T ассоциированы с отсутствием атеросклероза у людей, что может использоваться для уточнения диагноза, разработки терапевтических подходов и создает принципиально новые возможности для диагностики и дифференциальной диагностики этого заболевания

Результаты работы Сазоновой М.А. носят, несомненно, большой научный интерес, так как идентифицированы мутации митохондриального генома и проанализированы конкретные патогенетические механизмы, с помощью которых могут возникать структурные нарушения в генетическом

аппарате клеток, ассоциированные с атеросклеротическим поражением ткани сосудов. Доказано, что выявление и использование новых генетических маркеров является обоснованным методом прогноза предрасположенности и диагностики атеросклероза, а разработанный диссертантом метод имеет перспективы для выявления соматических мутаций в ядерном геноме, связанных с развитием патогенетических процессов.

В целом автореферат диссертационной работы Сазоновой М.А. написан хорошим языком, четко и последовательно выстроен на основании полученных автором результатов. Работа выполнена с использованием современных методов генетики. Не вызывает сомнения достоверность и новизна представленных результатов, которые имеют не только теоретическую ценность, но и большое значение для практической медицины

Результаты работы достаточно полно отражены в публикациях и доложены автором на российских и международных научных конференциях. Выводы адекватно отражают полученные автором результаты. Работа в полной мере соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 03.02.07 - «генетика».

Докт. мед. наук, стар. науч. сотрудник лаборатории  
клинической онкогенетики отдела морфологической и  
молекулярно-генетической диагностики опухолей  
НИИ КО ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России,  
115485 Москва, Каширское шоссе, 24  
[Onogen5@ronc.ru](mailto:Onogen5@ronc.ru) 8 (917) 589 58 92

Казубская Т.П.

Подпись докт. мед. наук Казубской Т.П.  
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, канд. мед. наук



Кубасова И.Ю.

" 11 " 02 2019г.