

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Профессор

В.А. Лазаренко

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации на диссертационную работу Сазоновой Маргариты
Александровны на тему: «Связь мутаций митохондриального генома с
формированием атеросклеротических поражений артериальной стенки»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических
наук по специальности 03.02.07 – «генетика»**

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест в возникновении инвалидности, а также смерти, в том числе, внезапной. Широкая распространенность сердечнососудистых заболеваний и, в первую очередь, атеросклероза диктует необходимость разработки эффективных методов раннего выявления заболевания с последующей разработкой персонализированных подходов к его лечению и профилактике осложнений. Раскрытие молекулярно-генетических механизмов атерогенеза является

одним из приоритетных направлений современной медицины, в связи с чем актуальность работы не вызывает сомнений. Следует отметить, что современные молекулярно-генетические методы позволяют с достаточно высокой точностью определять предрасположенность к атеросклерозу и, тем самым, способствовать развитию и внедрению элементов геномной медицины в практическую кардиологию.

Актуальность темы диссертационного исследования Сазоновой Маргариты Александровны заключается в том, что данная работа с одной стороны, раскрывает новые молекулярно-генетические механизмы развития атеросклероза, с другой, открывает новое направление в ранней молекулярной диагностике болезни, что, несомненно, является важнейшей задачей не только медицинской генетики, но и медицины в целом. Тема диссертации Сазоновой М.А. полностью соответствует шифру специальности «03.02.07 - генетика».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертация посвящена анализу малоизученным на сегодняшний день аспектам взаимосвязи мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) с формированием атеросклеротических поражений артерий. Для исследования связи мутаций мтДНК с атеросклерозом Сазоновой М.А. с коллегами разработан оригинальный метод количественной оценки уровня гетероплазмии мутаций митохондриального генома человека. С помощью данного метода проанализированы образцы ДНК нормальных и пораженных атеросклерозом участков интимы аорты у индивидов, погибших в результате несчастного случая или внезапной смерти, а также образцы ДНК лейкоцитов крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий и относительно здоровых лиц. На основании полученных результатов автором разработан способ прогнозирования атеросклеротических поражений артериальной

стенки, который может стать перспективным для массового скрининга с целью формирования среди населения групп риска, в том числе семей, предрасположенных к атеросклерозу.

Диссертантом обнаружены три новые мутации митохондриального генома m.652delG, m.961delC и m.5132insAA. Впервые проведено исследование уровня гетероплазмии митохондриальных мутаций в участках морфологически картированной интимы аорты человека. Для одиннадцати мутаций митохондриального генома были обнаружены различия в уровне гетероплазмии для разных участков как нормальной, так и пораженной атеросклерозом сосудистой стенки, что подтверждает мозаичность локализации атеросклеротических поражений в интима артерий. Были обнаружены мутации, характерные для разных типов атеросклеротического поражения, а также суммарного атеросклеротического поражения. В частности, показано, что митохондриальные 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. Выявлены два гаплотипа m.1555A>G-m.5178C>A-m.13513G>A и m.652delG-m.12315G>A-m.3256C>T, ассоциированные с атеросклерозом.

По результатам диссертационной работы поданы 2 патентных заявки на способы генодиагностики: от 10.08.2010 «Способ генетической диагностики предрасположенности к атеросклерозу» (регистрационный № 2010133468) и от 09.10.2012 «Способ генодиагностики сердечно-сосудистых заболеваний» (регистрационный № 2012142947).

Достоверность и обоснованность научных положений, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и на большом клиническом материале. В частности, при анализе уровня гетероплазмии мутаций митохондриального генома в клетках крови пораженных атеросклерозом пациентов, для исследования была взята выборка из 700 человек. Автором использовались современные методы исследования, адекватные поставленным задачам.

Достоверность и обоснованность полученных результатов базируется на достаточном объеме экспериментального материала и корректности использованных методов, включая статистический анализ данных. Результаты диссертационной работы документированы полноценным и достаточным количеством рисунков и таблиц, облегчающих восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения диссертационной работы Сазоновой М.А. доложены на 28 всероссийских и зарубежных конференциях и конгрессах.

В опубликованных работах по теме диссертации полностью отражены результаты исследования. Всего опубликована 91 научная работа, в том числе в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК Российской Федерации и журналах, индексируемых Web of Science и Scopus. По результатам данной работы опубликована монография.

Индекс Хирша диссертанта составляет 7,0 по базе «Scopus» и 9,0 по базе РИНЦ.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует названию диссертации Сазоновой М.А.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Сазоновой М.А. имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 11 глав результатов исследования. В главе «Обсуждение» детально обсуждаются результаты исследования. В работе представлены также заключение, практические рекомендации и выводы. Библиографический список цитируемой литературы включает 615 источников, из них 130 на русском и 485 на иностранном языке. Рукопись диссертации аккуратно оформлена и иллюстрирована 80 таблицами и 51 рисунком.

Раздел «Введение» обосновывает актуальность настоящего исследования, определяет его основные цели и задачи. Цель и задачи исследования определены и последовательны. Они соответствуют тематике и направленности диссертационной работы.

Обзор литературы освещает современные представления о патогенезе и факторах риска атеросклероза, а также роль эндотелиальных клеток и моноцитов-макрофагов в молекулярных механизмах атерогенеза. Глава «Материалы и методы» изложена достаточно подробно. Высокий научно-методический уровень работы Сазоновой М.А. подтверждается использованием современных методов исследования: трансмиссионной электронной микроскопии, выделения ДНК, полимеразой цепной реакции, пиросеквенирования, новейших программ статистического анализа данных.

Глава «Результаты исследования» изложена в одиннадцати параграфах собственных результатов. Все полученные результаты хорошо иллюстрированы, таблицы и рисунки дополняют содержательную часть описания результатов.

Глава «Обсуждение» характеризуется глубиной анализа литературы, критическим подходом к оценке собственных результатов при сопоставлении с данными литературы, четкостью определения значимости

полученных результатов для медицинской генетики. Наибольший интерес представляют суждения автора о потенциальных молекулярно-генетических механизмах атеросклероза, связанных с мутациями митохондриального генома.

Диссертационную работу завершают краткое заключение, выводы и список использованной Сазоновой М.А. литературы.

Личный вклад автора диссертации в исследование составляет более 90%.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационного исследования Сазоновой М.А. имеют как теоретическое, так и практическое значение. Разработанный автором оригинальный метод количественной оценки мутаций митохондриального генома может использоваться при оценке уровня гетероплазии мутаций и полиморфных участков мтДНК в рамках ранней молекулярной диагностики атеросклероза. Данный способ может быть использован для анализа уровня гетероплазии митохондриальных мутаций при таких заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, диабет, гипертония, метаболический синдром, кардиомиопатии, а также для определения процента соматических мутаций в ядерном геноме. Данный методологический подход перспективен для массового скрининга людей, в целях определения предрасположенности к атеросклерозу, ранней диагностики болезни и его медико-генетического консультирования. В целях определения предрасположенности людей к возникновению и развитию атеросклероза, его ранней диагностики и семейного анализа автор рекомендует проводить скрининг на 11 мутаций митохондриального генома, а именно m.652delG, m.652insG, m.1555A>G, m.3256C>T, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A, m.15059G>A. В качестве дополнительного клинико-

лабораторного исследования, уточняющего диагноз атеросклероза, рекомендуется проводить детекцию частых ассоциированных с заболеванием гаплогрупп U, M и T.

Полученные результаты могут использоваться в учебном процессе на кафедрах медицинской генетики, патофизиологии, кардиологии медицинских вузов медицинского и медико-биологического профиля, а также в институтах усовершенствования врачей и научно-исследовательских институтах, занимающихся проблемами сердечнососудистых заболеваний человека. Сазоновой М.А. разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования. Практическая значимость и научная новизна диссертации подтверждена двумя патентными заявками.

Замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа М.А. Сазоновой “Связь мутаций митохондриального генома с формированием атеросклеротических поражений артериальной стенки” является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок решена научная проблема взаимосвязи мутаций митохондриального генома с формированием атеросклеротических поражений артериальной стенки, имеющей важное значение для медицинской генетики.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сазоновой Маргариты Александровны полностью соответствует современным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Отзыв на диссертационное исследование обсужден и утвержден на заседании кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Курского государственного медицинского университета 25 января 2019 года (протокол №7).

Профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии,
директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Полоников А.В.

“ 4 ” февраля 2019 г.

Подпись профессора Полоникова А.В. “удостоверяю”

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Медведева О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041 г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, Телефон: (4712) 58-81-32, E-mail: kurskmed@mail.ru