

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Черкашина Дмитрия Викторовича
на диссертацию Мирошниковой Валентины Вадимовны
«Роль транспортера ABCG1 и аполипопротеина А-I в формировании
предрасположенности к атеросклерозу»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Мирошниковой В.В. посвящена актуальной тематике – исследованию молекулярно-генетических основ развития атеросклероза. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, занимают ведущую позицию среди причин, приводящих к смерти взрослого населения во многих странах мира, в том числе и в России. В то время как совершенствуются оперативные (хирургические) подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии, недостаточно изучены молекулярные аспекты патогенеза атеросклероза. В частности, требуют изучения молекулярные механизмы и генетические детерминанты, определяющие предрасположенность к данному заболеванию, его развитие и прогрессирование. Исследования в данной области расширяют представления о молекулярно-генетических основах развития атеросклероза и могут способствовать разработке новых подходов к диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому выбор мишеней в диссертационной работе Мирошниковой В.В. не случаен – исследование фокусируется на роли транспортера ABCG1 и аполипопротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу. Так, аполипопротеин А-I – основной фактор, регулирующий уровень антиатерогенных частиц ЛПВП в плазме крови, снижение концентрации которых нередко сопутствует развитию сердечно-сосудистой патологии. ABCG1 – белок-переносчик холестерина, играющий важную роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов.

Исходя из этого, не вызывает сомнений актуальность исследования, направленного на изучение роли экспрессии гена *ABCG1* и полиморфных вариантов генов *ABCG1* и *APOA1* в формировании предрасположенности к атеросклерозу.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе Мирошниковой В.В. были получены новые данные, представляющие интерес для современной биомедицинской науки. Впервые было продемонстрировано снижение уровня экспрессии гена *ABCG1* в макрофагах у пациентов с атеросклерозом. Впервые продемонстрирована взаимосвязь уровня экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и степени артериального стеноза у пациентов. Важным следствием проведенных исследований является выявленный факт того, что снижение уровня экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и макрофагах может являться значимым фактором в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса.

В работе Мирошниковой В.В. были впервые охарактеризованы частоты встречаемости вариантов гена *ABCG1* у жителей Санкт-Петербурга. Получены новые данные о влиянии изучаемых генетических вариантов ((-134)*T* > *G* и (-204)*A* > *C* гена *ABCG1* и 83*C* > *T* гена *APOA1*) на липидный спектр плазмы крови как у пациентов с атеросклерозом, так и у лиц контрольной группы. Выявлена ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением концентрации Х-ЛПВП и со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. В результате выполнения работы были разработаны методы генотипирования следующих генетических вариантов генов (-204)*A* > *C* и (-384)*G* > *A* гена *ABCG1* на основе метода полимеразной цепной реакции.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты настоящего исследования представляют интерес для понимания молекулярно-генетических основ развития атеросклероза. Показано,

что снижение уровня экспрессии гена ABCG1 в моноцитах и макрофагах может являться значимым фактором в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Полученные данные об ассоциации уровня экспрессии гена ABCG1 с атеросклерозом у человека могут быть полезны для разработки новых методов коррекции заболевания. Результаты исследования расширяют научные представления о функциональной значимости полиморфизма генов ABCG1 и APOA1 и их влиянии на липидный спектр плазмы крови. С целью своевременной профилактики полученные данные могут быть использованы для формирования групп повышенного риска развития атеросклероза.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Диссертационное исследование Мирошниковой В.В. выполнено на высоком научно-методическом уровне. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборок пациентов, достаточным количеством наблюдений с использованием широкого спектра современных методов исследования и применением адекватных методов статистической обработки данных.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Работа Мирошниковой В.В. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы Материалы и методы исследования, глав, содержащих описание собственных результатов и их обсуждение, заключения, выводов, списка собственных публикаций по теме диссертации и списка использованной литературы. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 24 рисунками. Список литературы содержит 266 источников.

Автореферат полностью соответствует основным результатам и положениям работы, которые также нашли достаточное освещение в опубликованных автором научных трудах. Следует подчеркнуть полное соответствие поставленной цели задач исследования, его результатов и выводов, а также темы диссертации заявленной научной специальности.

Во введении кратко обосновывается актуальность темы, формулируются цель и задачи исследования, кратко рассмотрены научная новизна и значимость полученных результатов, отражены личный вклад автора и апробация работы, приведены положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре освещены функции изучаемых белков, описаны исследования, посвященные изучению их роли в развитии атеросклероза. Обзор дает полное представление о патоморфологии атеросклероза, механизмах его развития, роли макрофагов в патогенезе атеросклероза. Подробно обсуждаются генетические факторы риска развития атеросклероза. В целом обзор литературы содержит современную информацию о состоянии проблемы.

В главе материалы и методы приводится подробное описание включенных в исследование групп пациентов с атеросклерозом и лиц контрольной группы. Приводятся общие характеристики обследованных групп. Ясно описывается дизайн исследования.

Подробно приводится описание методов исследования: метода культивирования клеток, метода количественной ПЦР в реальном времени, метода Вестерн-блот, метода выделения ДНК из периферической крови, а также генетические методы идентификации полиморфных вариантов генов *ABCG1* и *APOA1*. Так же подробно описаны и методы статистической обработки полученных данных.

Собственные результаты работы подробно представлены в Главе 3. В первой подглаве описаны результаты исследования экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и макрофагах у пациентов с атеросклерозом. Вторая подглава

посвящена анализу вклада изученных вариантов генов *ABCG1* и *APOA1* в формирование предрасположенности к атеросклерозу.

В Главе 4 Обсуждение последовательно и логично излагаются предпосылки к проведению данного исследования и производится сопоставление полученных данных с результатами других исследований. В целом, диссертация представляет собой завершённую, самостоятельную работу, как и автореферат, изложена доступным языком, хорошо оформлена и наглядно иллюстрирована.

Достоверность полученных результатов не подлежит сомнению и подтверждается адекватностью применяемых современных статистических методов, а также широким представлением полученных результатов в рецензируемых публикациях.

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты диссертационной работы отражены в 16 печатных работах соискателя, в том числе опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях. Результаты работы также были широко представлены на отечественных и зарубежных конференциях: на Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2008; на 7-ом международном симпозиуме «Горизонты молекулярной биологии», Гёттинген, 2010; на Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия», Санкт-Петербург, 2010; на 65-ом международном научно-практическом конгрессе «Актуальные проблемы современной медицины», Киев, 2011; на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», Ярославль, 2013; на Европейской конференции по генетике человека, Париж, 2013; на Российском национальном конгрессе кардиологов, Санкт-Петербург, 2013; на 67-ом международном научно-практическом конгрессе «Актуальные проблемы современной медицины», Киев, 2013.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

Принципиальных замечаний по работе нет. В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Обоснованно было бы рассматривать факт снижения уровня экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и макрофагах как проявление тех воспалительных изменений, который происходят в атеросклеротической бляшке при атеросклерозе?

2. Перспективно ли было бы рассматривать данные об ассоциации уровня экспрессии гена *ABCG1* с атеросклерозом у человека для оценки эффективности препаратов для коррекции нарушений липидного обмена (статинов) или отбора пациентов для назначения подобной терапии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мирошниковой Валентины Вадимовны «Роль транспортера *ABCG1* и аполипопротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология, является научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук А.Л. Шварцмана, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и получены новые научные данные, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, представляющей интерес для современной биомедицинской науки, имеющей важное значение для решения современных клинических задач в этой области - полученные данные об ассоциации уровня экспрессии гена *ABCG1* с атеросклерозом у человека могут быть полезны для разработки новых методов в коррекции атеросклероза. Исследование имеет значение для теоретической и практической кардиологии, так как представленные результаты могут быть использованы для формирования групп повышенного риска развития

атеросклероза с целью своевременной профилактики. Работа открывает новые перспективы для дальнейшего изучения роли генетических факторов в развитии атеросклероза.

По своей актуальности, новизне результатов, степени обоснованности научных положений, представленных на защиту, значимости для современной биомедицинской науки, по отражению основных положений работы в печати, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Мирошникова В.В. заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

НАЧАЛЬНИК КАФЕДРЫ ВОЕННО-МОРСКОЙ ТЕРАПИИ
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук
Д.В. ЧЕРКАШИН

(194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;
телефон: 8(812) 292-32-06;
сайт: www.vmeda.org; E-mail: d215.002.06@vmeda.org)

«30» сентября 2014 года.

Подпись Черкашина Д.В. заверяю



СВЕДЕНИЯ

об оппонентах по кандидатской диссертации Мирошниковой Валентины Вадимовны на тему:
«Роль транспортера ABCG1 и апополипротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу»
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

№	Фамилия, имя, отчество	Место основной работы, должность	Ученая степень, звание, шифр специальности	Основные научные труды
1.	Черкашин Дмитрий Викторович	ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ; Начальник кафедры военно-морской терапии	Доктор медицинских наук; 14.01.05 кардиология	1. Пардо Пералес Г.Д., Войтович А.Н., Богданова М.А. и др. Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т. 15, № 1. - С. 1-6. 2. Кучмин А.Н., Чернов С.А., Тесля А.Н. и др. Резистентная гиперхолестеринемия в клинической практике: новый взгляд на причины и возможные пути лечения // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 25-30. 3. Кучмин А.Н., Черкашин Д.В. Шуленин С.Н., Свистов А.С. Особенности тиреоидного статуса у отдельных больных с резистентной гиперхолестеринемией. Взгляд на проблему // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. - № 1 (41). – С. 60-63.

Ученый секретарь

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

доктор медицинских наук профессор



С.И. Цыган

В.Н. ЦЫГАН