

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации В.В. Мирошниковой “Роль транспортера ABCG1 и аполипопротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу”, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Атеросклероз является сложным многофакторным заболеванием, в развитии которого существенное значение имеет генетический компонент. Одним из важнейших событий в прогрессировании атеросклероза является дислипидемия и, в частности, снижение в плазме уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП), которые, как считается, задействованы в осуществлении обратного транспорта холестерина (ОТХ) из периферических органов в печень для реутилизации и выведения из организма с желчью. Низкий уровень ЛВП является независимым фактором риска атеросклероза даже при наблюдаемой нормохолестеринемии. В ОТХ вовлечен аполипопротеин А-I и трансмембранные переносчики холестерина – белки ABCA1 и ABCG1. Гомозиготное состояние по мутациям ABCA1 приводит к развитию Танжерской болезни, а гораздо более часто встречающееся гетерозиготное носительство этих мутаций к гипоальфапротеинемии и повышенному риску атеросклероза. В отличие от транспортера ABCA1 вовлеченность родственного белка ABCG1 в развитие атеросклероза требует обоснования и новых доказательств. По-видимому, это единственный транспортер, посредством которого возможен отток холестерина из макрофагов, предотвращающий образование из них пенистых клеток. Учитывая, что атеросклероз ответственен в России более чем за 50% смертей, исследование молекулярных механизмов и факторов предрасположенности к данному заболеванию является, несомненно, актуальной задачей.

В рецензируемой работе показано, что снижение уровня экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и макрофагах может являться значимым фактором в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Уровень мРНК гена *ABCG1* и белка ABCG1 не различался в культивируемых моноцитах у пациентов с атеросклерозом и в контрольной группе, однако, после превращения моноцитов в макрофаги под действием фактора дифференцировки M-CSF сниженный уровень мРНК *ABCG1* отмечался в макрофагах у пациентов с атеросклерозом. Пациенты с окклюзиями артерий характеризовались пониженным уровнем мРНК гена *ABCG1* в моноцитах по сравнению с пациентами, не имеющими окклюзий, и по сравнению с контрольной группой. Степень тяжести атеросклеротических повреждений у пациентов, отобранных для проведенного исследования, не коррелировала с длительностью заболевания, но была связана с понижением уровня экспрессии *ABCG1* в моноцитах. Подобной связи для макрофагов выявить не удалось, поскольку группа пациентов была клинически однородной. Уровень экспрессии *ABCG1* не коррелировал с уровнем холестерина ЛПВП плазмы крови. Таким образом, подтверждено мнение, что концентрация холестерина ЛПВП в плазме крови не всегда адекватно отражает антиатерогенную функцию ЛПВП, которая лучше характеризуется скоростью оттока ХС из макрофагов сосудистой стенки.

Впервые определены частоты вариантов $(-134)T > G$, $(-204)A > C$ и $(-384)G > A$ гена *ABCG1* в популяции Санкт-Петербурга среди индивидуумов контрольной группы и пациентов с атеросклерозом. Впервые показана ассоциация вариантов $(-134)T > G$ и $(-204)A > C$ гена *ABCG1* с уровнем общего холестерина

плазмы крови у жителей Санкт-Петербурга. Не обнаружено влияние этих полиморфизмов промоторной области на уровень транскрипции *ABCG1* в моноцитах и макрофагах. Впервые исследован вклад вариантов $(-75)G > A$ и $83C > T$ гена *APOA1* в формирование предрасположенности к атеросклерозу в популяции Санкт-Петербурга. Выявлена ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением концентрации Х-ЛПВП и со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга.

Результаты диссертации вызывают доверие, они тщательно и корректно обработаны статистически, выявленные различия статистически достоверны. Автореферат написан ясным языком без ненужных длиннот, обсуждение соответствует полученным результатам, выводы сформулированы четко и корректно. По материалам диссертационной работы соискателем опубликовано 16 печатных работах, в том числе четыре статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Заклячая, подчеркнем, что диссертация В.В. Мирошниковой “Роль транспортера *ABCG1* и аполипопротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу” на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена на высоком методическом уровне, отличается несомненной научной новизной, и является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития молекулярной биологии и молекулярной медицины. Актуальность темы диссертации и уровень ее исполнения свидетельствуют о том, что диссертационная работа соответствует требованиям, указанным в 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, а ее автор Мирошникова Валентина Вадимовна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – “молекулярная биология”.

Ведущий научный сотрудник
Отдела молекулярной генетики
ФГБУ “Научно-исследовательского института
экспериментальной медицины” СЗО РАМН
д.б.н., доцент

Мандельштам Михаил Юрьевич

7 октября 2014 года

Мандельштам Михаил Юрьевич
ФГБУ “НИИЭМ” СЗО РАМН
197376 Санкт-Петербург
ул. академика Павлова, д.12
тел. раб. (812) 2343356
тел. моб. 8-911-2395786
e-mail: michail@MM13666.spb.edu

Подпись *Мандельштам М.Ю.*
удостоверяется
Нач.отд.кадров
(ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН)

