

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН
академик РАН, з.д.н. РФ, профессор
Э.К. АЙЛАМАЗЯН

2014 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук на диссертационную работу Мирошниковой Валентины Вадимовны «Роль транспортера ABCG1 и аполипопротеина A-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу», представленную к защите в совет по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.230.01 при ФГБУ «Институт цитологии» РАН на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Актуальность темы диссертационной работы.

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет и нарушающих физиологические функции пораженных артерий, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения. Существенное значение в патогенезе атеросклероза имеют нарушения липидного обмена. Ведущую роль в атерогенезе может играть снижение скорости элиминации холестерина (ХС) из клеток интимы артерий, приводящее к его накоплению в артериальной стенке. В этом процессе существенную роль играют моноциты и макрофаги сосудистой стенки, которые и были выбраны соискателем как один из объектов исследования. Известно, что выраженным антиатерогенным свойством обладают ЛПВП, в состав которых входит аполипопротеин A-I (Апо A-I). Не менее важным

участником обмена ХС является транспортер ABCG1, который осуществляет перенос ХС и оксистеролов через мембрану клетки на частицы ЛПВП. Установлено, что гены кодирующие данные белки, имеют выраженный генетический полиморфизм и характеризуются специфическим транскрипционным профилем.

В связи с этим актуальность работы Мирошниковой В.В., направленной на изучение роли экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и макрофагах и полиморфных вариантов генов *ABCG1* и *APOA1* в формировании предрасположенности к атеросклерозу, не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования, достоверность и обоснованность научных результатов.

Работа имеет определенный уровень новизны, подтвержденный опубликованными статьями и установленными в ходе исследования фактами. К примеру, важным достижением работы является обнаружение корреляции между уровнем экспрессии гена *ABCG1* в моноцитах и степени артериального стеноза у пациентов с атеросклерозом, что может быть полезно для разработки новых методов в коррекции атеросклероза. Кроме того, в процессе выполнения работы установлен вклад вариантов гена *APOA1* ($-75)G > A$ и $83C > T$) в формировании предрасположенности к атеросклерозу в популяции Санкт-Петербурга, что может быть полезно при формировании групп повышенного риска развития атеросклероза.

Диссертация построена по традиционному плану, она изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 24 рисунками и состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список опубликованных работ» и «Списка литературы». Последний включает 266 работ (19 отечественных и 247 зарубежных авторов).

В Обзоре литературы, занимающем почти половину работы (37 стр.), весьма информативно и даже излишне подробно изложена роль липопротеинов в патогенезе атеросклероза, и другие факты, не имеющие

непосредственное отношение к диссертации. Характерно избыточное цитирование.

Обзор написан хорошим языком, легко читается и позволяет судить о высокой квалификации соискателя. По этому разделу возникает вопрос: от чего зависит столь значительный разброс показателей частоты атеросклероза, приведенных на стр. 12: «...атеросклерозкоронарных и периферических артерий встречается в 16-90% случаях»?

Глава материалы и методы позволяет судить о соискателе как о квалифицированном специалисте, освоившем ряд современных методик. Это и метод культивирования клеток, методы выделения ДНК и РНК, ОТ и РВ-ПЦР, Вестерн-блоттинг, аллель-специфическая ПЦР.

К этому разделу есть замечание и вопросы. Не хватает общей таблицы с характеристиками пациентов, где были бы приведены соответствующие статистические показатели (многочисленные таблицы с характеристиками потом фигурируют в результатах). Удивляет большой выход ДНК (40-50 мкг) из 500 мкл цельной крови. Что такое «стерильная вода»? Вместе с тем, данная глава оставляет хорошее впечатление.

Глава «Результаты исследования» написана в стандартном стиле, занимает 19 стр., хорошо иллюстрирована и содержит много фактической информации, приведенной в большом числе таблиц. Вопрос: почему при установлении существенных отличий по различным показателям (ОХС, Ка) между группами больных и контролем с учетом курения, этот факт в дальнейшем не учитывался? К примеру, той же регрессией, позволяющей учитывать как генетические, так и анамнестические данные.

11 страниц диссертации занимает глава «Обсуждение», которая позволяет оценить способности автора к анализу полученных результатов. Глава написана хорошо. К ней только один маленький вопрос: с чем может быть связана низкая частота аллеля *T83* гена *APOA1*, играющего столь важную протективную роль в формировании устойчивости к атеросклерозу?

Закключение соответствует обобщению полученных результатов и их практическому применению, а выводы – задачам.

Основные результаты диссертации В.В. Мирошниковой опубликованы в 16 печатных работах, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций, представлены на международных и российских конференциях.

Оформление работы, в целом, тщательное, но имеются стилистические погрешности: фигурируют неупотребляемые в диссертации слова: «наше исследование», «мы», неправильно используется «точка» как разделитель целой и дробной части, есть опечатки (особенно при цитировании), неправильно обозначены генотипы и аллели, не пронумерованы ссылки в «Списке литературы».

Однако все замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертации.

Значимость результатов диссертации для науки и практики.

Полученные Мирошниковой В.В. результаты, представляют интерес для понимания молекулярно-генетических основ развития атеросклероза и могут быть полезны при разработке новых методов коррекции атеросклероза, для формирования групп повышенного риска развития атеросклероза. Эти данные представляют несомненный интерес для медицинских генетиков, молекулярных биологов и биохимиков. Анализ изученных маркеров позволяет начать лечение уже на ранних стадиях заболевания и существенно снизить риск развития атеросклероза и его осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного считаем, что представленная к защите диссертационная работа Мирошниковой В.В. «Роль транспортера ABCG1 и аполипопротеина А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного автором исследования получены новые данные в области генетики атеросклероза. 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 биологических наук, а ее автор, Мирошникова Валентина Вадимовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека протокол № 17 от «25» сентября 2014 г.

Старший научный сотрудник Лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
кандидат биологических наук



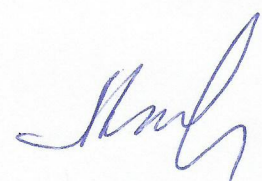
А.С. Глотов

Заведующий Лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН
Чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор



В.С. Баранов

Подпись В.С. Баранова и А.С. Глотова заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта»
СЗО РАМН (Санкт-Петербург) д.м.н.
26 сентября 2014 г.



И.Ю. Коган

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Северо-Западного отделения
Российской академии медицинских наук
Адрес: 199034 г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3
тел. (812) 328-98-09 E-mail: baranov@vb2475.spb.edu

СВЕДЕНИЯ

об оппонентах по кандидатской диссертации Мирошниковой Валентины Вадимовны на тему: «Роль транспортера ABCG1 и аполипопротеина 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.	Баранов Владислав Сергеевич	Заведующий Лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН Чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор	Чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, гистология и эмбриология 03.00.11	Глотов А.С., Наседкина Т.В., Иващенко Т.Э., Юрасов Р.А., Суржиков С.А., Паньков С.В., Чудинов А.В., <u>Баранов В.С.</u> , Заседателев А.С. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации // Молекулярная биология 2005. Т. 39. №3. Стр. 403-412. Под ред. <u>В. С. Баранова</u> (Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глотов А.С., Баранова Е.В., Асеев М.В., Глотов О.С., Беспалова О.Н., Демин Г.С., Москаленко М.В., Швед Н.Ю.) Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины.— СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. — 528 с. Тираж 2000 экз. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Канаева М.Д., Курилов Р.В., Бикмуллина Д.Р., Зайнулина М.С., Иващенко Т.Э., <u>Баранов В.С.</u> Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. 63. В.3. 61-68.
2.	Глотов Андрей Сергеевич	Старший научный сотрудник Лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека	кандидат биологических наук, 03.00.15 – генетика 03.00.03 -	Nasedkina T.V., Fedorova O.E., <u>Glotov A.S.</u> , Chupova N.V., Samochatova E.V., Maiorova O.A., Zemlyakova V.V., Roudneva A. E., Chudinov A.V., Yurasov R.A., Kozhebaeva Z.M., Barsky V.E.,

		ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН	молекулярная биология	Krynetskiy E.Y., Krynetskaia N.F., Cheng C., Ribeiro R.C., Evans W.E, Roumyantsev A.G., Zasedatelev A.S. Rapid genotyping of hypomorphic alleles of thiopurine S-methyltransferase for clinical applications using the DNA-microchip technique // Eur Hum Genet. 2006. V. 14(9). P. 991-998. Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И., Наседкина Т.В., Баранов В.С. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем // Молекулярная биология 2007. Т. 41. №1. Стр. 18-25. Глотов А.С. Биочипы как новый метод ДНК-диагностики в акушерстве и гинекологии // Медицинская генетика. 2007. Т. 6. №4 (58). С. 30-35. Глотов А.С. Генетика детской гипертензии.— Saarbrücken.: «LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG», 2011. — 132 с. Тираж 1000 экз.
--	--	-------------------------------------	-----------------------	--

Ученый секретарь

ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта»

СЗО РАМН (Санкт-Петербург) д.м.н.

26 сентября 2014 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта»

Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

тел. (812) 328-98-09

www.otf.ru



И.Ю. Коган