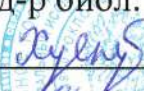


УТВЕРЖДАЮ

Директор Института биохимии и
генетики – обособленного структурного
подразделения Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра

Российской академии наук

д-р биол. наук, профессор,

 Э.К. Хуснутдинова

« 14 »  2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Бочаровой Анны Владимировны на тему «Вариабельность генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Актуальность исследования

Последние десятилетия развития генетики и смежных дисциплин, как в фундаментальном направлении, так и в медицинском позволили накопить существенный массив фактических данных, касающихся патогенетики многих многофакторных заболеваний (МФЗ). В настоящее время активно изучаются заболевания с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, аутизм, большое депрессивное расстройство. Наиболее распространенными в мире и значимыми в медико-социальной сфере представителями данной группы МФЗ являются шизофрения и болезнь Альцгеймера. Оба эти заболевания представляют собой широко распространенные патологии многофакторной природы, в развитии которых принимают участие генетические и средовые факторы.

Представленная диссертация посвящена актуальной проблеме – изучению вовлеченности генетических маркеров в наследственную компоненту шизофрении и болезни Альцгеймера, а также изучению

вариабельности генов таких заболеваний у представителей разных этно-территориальных групп.

Изучение структуры генофондов современных популяций человека является одним из основных направлений современной генетики. В настоящее время особый интерес приобретают работы, связанные с более глубоким изучением эволюционной и демографической истории отдельных регионов. Коренное население Северной Евразии проживает в наиболее неблагоприятных условиях среды обитания в арктическом климате Крайнего Севера, резко континентальном и умеренном климате южной Сибири и Дальнего Востока. Длительная эволюция генофонда этих популяций, в том числе адаптивная, могла привести, с одной стороны, к формированию устойчивых комплексов адаптации, а с другой – к специфическим особенностям спектра и частоты заболеваний как моногенной, так и многофакторной природы.

Исходя из вышесказанного диссертационная работа Бочаровой Анны Владимировны, посвященная изучению вариабельности генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии, несомненно, несет огромный научный интерес.

Научная новизна исследования

В представленной диссертации впервые охарактеризован генофонд коренного населения Северной Евразии по комплексу генетических маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера или шизофренией. В данной работе были впервые получены частоты большинства исследованных генетических вариантов в выборках больных болезнью Альцгеймера, шизофренией и в шестнадцати популяциях Северной Евразии. Роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия по комплексу маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера и шизофренией, зафиксирована впервые. Генетическая компонента двух распространенных заболеваний, приводящих к нарушениям когнитивных функций, в популяциях Северной Евразии оценена впервые. Большинство ассоциаций SNP-маркеров с шизофренией и болезнью Альцгеймера, полученных при репликативном анализе, за исключением гена *APOE*, было обнаружено впервые для населения России и Казахстана. В рамках анализа межгенных взаимодействий генные комбинации, ассоциированные с высоким или низким риском шизофрении или болезни Альцгеймера, выявлены впервые.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, являются аргументированными и в полном объеме представляют полученные в работе результаты.

Достоверность результатов проведенного исследования обеспечивается достаточным объемом исследуемых выборок: численность клинической выборки составляет 1925 образцов ДНК, численность популяционных выборок - более 1500 образцов ДНК, использованием современных молекулярно-генетических методов и статистических алгоритмов обработки полученных данных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Коллектив лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ в течение многих лет успешно выполняет научные исследования в области изучения закономерностей эволюции генофонда в популяциях человека - направление, которое было заложено доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН В.А. Степановым.

В представленной работе получены результаты, значительно расширяющие данные об изменчивости генетических маркеров, потенциально значимых для развития таких заболеваний как шизофрения и болезнь Альцгеймера. Результаты репликативного анализа позволили уточнить, какие из этих маркеров могут оказаться информативными для оценки риска развития изученных заболеваний.

Полученные в ходе настоящего исследования данные расширили представления о генетическом разнообразии населения Северной Евразии по полиморфным вариантам и генам, которые вносят вклад в формирование генетической компоненты болезни Альцгеймера и шизофрении, что является важным дополнением к существующим данным о генофонде населения Евразии.

Предложенный в исследовании мультиплексный протокол генотипирования может быть использован в дальнейших экспериментальных исследованиях по генетике МФЗ и популяционной генетике человека. Полученные при выполнении диссертационной работы данные могут быть использованы в эволюционной, популяционной и медицинской генетике для анализа структуры генофондов мирового народонаселения. Материалы работы могут быть внедрены в научно-образовательный процесс при обучении студентов медицинского и биологического профиля.

Таким образом, научная и практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 283 страницах машинописного текста. Состоит из «Оглавления», «Списка сокращений», «Введения», трех глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», а также «Заключения», «Выводов», «Списка литературы», «Приложения». Работа проиллюстрирована 31 рисунками и 37 таблицами (11 из которых находятся в приложении). Библиографический указатель содержит 567 источников, из них 82 отечественных и 485 зарубежных.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность и степень научной разработанности выбранной темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, дает оценку научной новизны, а так же теоретической и практической значимости положения. В этом же разделе кратко изложены методология и методы диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Описано личное участие автора и степень достоверности результатов проведенных исследований и способы их апробации.

Глава «Обзор литературы» включает одиннадцать разделов, приведены современные представления о патогенетике шизофрении и болезни Альцгеймера, описаны основные гипотезы развития патологических процессов этих заболеваний. Подробно описаны современные исследования генетики сложных многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций. Обзор литературы составлен полно, логично и дает представление о современных направлениях при изучении генетики шизофрении и болезни Альцгеймера.

Глава «Материалы и методы» содержит подробные характеристики клинических и популяционных выборок, которые были включены в диссертационную работу. Объемы выборок репрезентативны и достаточны для проведения исследования: численность клинической выборки составляет 1925 образцов ДНК, численность популяционных выборок - более 1500 образцов ДНК. Дано описание используемых в экспериментальной работе молекулярно-генетических методов, которые включают в себя выделение ДНК, генотипирование методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и методом ПЦР в режиме реального времени. Приведены методы статистического анализа данных, которые являются современными и достаточными для выполнения поставленных задач.

Глава «Результаты и обсуждение» посвящена подробному описанию и обсуждению результатов собственных исследований. Полученные данные можно разделить на три логично связанных разделов. Первый описывает разработку протокола мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами по данным полногеномных исследований. Следующий раздел посвящен подробному описанию и обсуждению результатов, полученных в ходе репликативного анализа ассоциаций аллелей и генотипов выбранных маркеров с патологическим фенотипом (болезнь Альцгеймера и шизофрения). На этом же этапе провели анализ межгенных взаимодействий, играющих роль в риске развития данных патологий, и выполнили анализ биологических сетей для выявления взаимодействующих генов и белков, участвующих в развитии заболеваний. Третья часть главы была посвящена характеристике генетического разнообразия изученных локусов в 16 популяциях Северной Евразии, которые ранее не были изучены по совокупности данных генетических маркеров, также был проведен поиск сигналов естественного отбора для исследованных маркеров в этих популяциях.

В «Заключении» обобщены все полученные в работе результаты. По итогам проведенного исследования сформулированы 5 выводов, которые полностью соответствуют поставленным задачам, аргументированы, логичны и обоснованы результатами. Рукопись диссертации завершается «Списком литературы» и «Приложением», которое состоит из 11 таблиц. В «приложении» приведен большой объем нужной и полезной информации, которая может представлять интерес для других исследователей. В частности, приведены последовательности праймеров полиморфных вариантов изученных генов во всех изученных выборках, сформированных для генетического анализа.

Автореферат в краткой форме отражает суть диссертационной работы, содержит положения, выносимые на защиту, основные результаты исследования, выводы и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Полнота изложения результатов в опубликованных работах

По теме исследования опубликована 41 научная работа, в том числе 13 статей в центральных рецензируемых журналах Перечня ВАК Минобрнауки РФ, включая 9 статей в журналах, реферируемых в базе данных Web of Science, и 4 статьи в журналах РИНЦ, 4 статьи в сборниках, 24 тезиса в материалах отечественных и зарубежных конференций.

По содержанию и оформлению диссертации принципиальных замечаний нет.

Диссертационная работа Бочаровой Анны Владимировны на тему «Вариабельность генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии» вызывает очень хорошее впечатление: грамотно спланирована, выполнена на самом высоком методическом уровне с привлечением обширного спектра методов и подходов. Репрезентативность выборок, достоверность результатов, обоснованность выводов, глубина проработки и обсуждения научных публикаций, широкий кругозор автора не вызывают сомнений.

При чтении рукописи возникли вопросы, которые не снижают научную ценность данной работы, а носят уточняющий характер:

1. При оценке межгенных взаимодействий с применением MDR-анализа получены сочетания генотипов различных генов, показавшие значимые ассоциации с риском развития болезни Альцгеймера или шизофрении. В тексте описывается, что при смене сочетания генотипов происходит изменение риска с низкого на высокий. Как вы можете объяснить эти результаты?

2. Что Вы понимаете под «популяционным профилем риска»?

Заключение

Диссертация Бочаровой Анны Владимировны на тему «Вариабельность генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне и решает важную научную задачу – характеристика генофонда населения Северной Евразии с помощью спектра генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, автор заслуживает

присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационная работа Бочаровой Анны Владимировны и отзыв обсуждены на семинаре лаборатории молекулярной генетики человека, протокол № 1 от 14 января 2021 года.

Старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной генетики человека
Института биохимии и генетики
Уфимского Федерального исследовательского центра РАН,
к.м.н., д.б.н.  Гареева Анна Эмировна

Подпись Гареевой А.Э. удостоверяю.

Ученый секретарь:

д.б.н.



Гималов Фуат Рамазанович

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии
наук

Почтовый индекс: 450054

Адрес: г. Уфа, проспект Октября, д. 71.

e-mail: molgen@anrb.ru

Тел.: +7347-2356088