

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бочаровой Анны Владимировны
«Вариабельность генетических маркеров шизофрении и
болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.02.07 – Генетика

Проблема популяционной специфичности генетической компоненты распространенных заболеваний является одной из основных в генетике многофакторных заболеваний человека. Изучение же генетических основ и популяционных особенностей таких заболеваний как шизофрения и болезнь Альцгеймера, в силу их высокой распространенности и медико-социальной значимости, имеет важное фундаментальное и клиническое значение. Для этих двух заболеваний, несмотря на различия в клинических проявлениях, возрасте манифестации, предполагается наличие некоторых общих генов, участвующих в детерминации заболеваний и вовлеченных в формирование психических симптомов при различных нейродегенеративных процессах. Так, почти у половины пациентов с поздним началом болезни Альцгеймера развиваются психотические симптомы на протяжении заболевания, у одного из трех пациентов развивается бред, а у каждого шестого - галлюцинации. Это может объясняться участием в патогенезе данных заболеваний сходных или перекрывающихся молекулярных механизмов. При этом, учитывая выявленную в ходе современных исследований значительную генетическую дифференциацию популяций по генам, ассоциированным с различными многофакторными заболеваниями, важнейшее значение приобретает изучение популяционной специфичности генетической компоненты шизофрении и болезни Альцгеймера. В этом плане этносы Северной Евразии, длительно изолированные друг от друга, что обеспечило формирование их уникального генофонда вследствие действия микроэволюционных факторов, остаются мало изученными.

В силу этого, диссертационная работа Бочаровой Анны Владимировны, посвященная репликативному анализу ассоциаций генетических маркеров с ши-

зофренией и болезнью Альцгеймера и характеристике их вариабельности в популяциях Северной Евразии, является своевременным и актуальным исследованием.

Автором были сформированы этнические выборки из 1925 неродственных индивидов (русские и казахи) с болезнью Альцгеймера и шизофренией; по данным опубликованных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выбраны SNP, ассоциированные с шизофренией, болезнью Альцгеймера и когнитивными эндофенотипами этих заболеваний; создан мультиплекс из 30 SNP-маркеров и проведено генотипирование исследуемых образцов с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии; проведен репликативный анализ ассоциаций аллелей и генотипов исследованных маркеров с патологическим фенотипом в этнических выборках. Характеристика генетического разнообразия изученных локусов в 16 популяциях Северной Евразии (которые ранее не были изучены по совокупности данных генетических маркеров) осуществлена автором на основе выборки из 1508 неродственных индивидов (русские, удмурты, узбеки, алтайцы, буряты, казахи, кеты, киргизы северные и южные, тувинцы, хакасы, ханты, якуты, чукчи, коряки и нивхи) с отсутствием метисации более чем в трех поколениях.

В диссертационной работе Бочаровой Анны Владимировны охарактеризован генофонд коренного населения Северной Евразии по комплексу генетических маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера, шизофренией и их когнитивными эндофенотипами, впервые оценена генетическая компонента этих двух распространенных заболеваний. Автором были впервые получены частоты большинства исследованных генетических вариантов в выборках больных шизофренией, болезнью Альцгеймера и в 16 популяциях Северной Евразии. Подтверждена популяционная специфичность по распределению частот аллелей SNP-маркеров на территории Северной Евразии. Для русской популяции установлена этническая специфичность формирования генетической компоненты подверженности шизофрении по четырем полиморфным маркерам, для казахской популяции - по трем генетическим маркерам. При этом показано, что с болезнью Альцгеймера в русской популяции ассоциировано шесть генетических маркеров. Проведенное исследование позволило выявить комбинации генетиче-

ских маркеров, демонстрирующих роль межгенных взаимодействий в генетической компоненте высокого или низкого риска подверженности болезни Альцгеймера и шизофрении. По десяти маркерам генов шизофрении и болезни Альцгеймера впервые показано, что в популяциях Северной Евразии действие естественного отбора вносит вклад в формирование генетического разнообразия. На основании результатов проведенного научного исследования автором разработаны методические рекомендации по новой медицинской технологии «Генетическое тестирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера», которая предназначена для эффективной помощи в работе генетикам, психиатрам, неврологам и может быть использована в дальнейших экспериментальных исследованиях по генетике многофакторных заболеваний и популяционной генетике человека.

В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием современных молекулярно-генетических технологий, методов биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой опубликована 41 научная работа, среди которых 13 статей в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук. Результаты исследования были должным образом представлены в виде устных и постерных докладов, всесторонне обсуждены на различных Российских и зарубежных научных форумах. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного исследования и проведенного анализа.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Бочаровой Анны Владимировны «Вариабельность генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии» является успешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое практическое значение, существенно расширяет знания о генофонде

коренного населения Северной Евразии, медицинской генетике человека и генетической компоненте болезни Альцгеймера и шизофрении, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - «Генетика».

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета Д 002.279.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru

Масленников
Аркадий Борисович

Данные об организации:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю
Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»
«25» января 2021 г.



Н.Ф. Прибыльцова