

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Брагиной Елены Юрьевны
«ФЕНОМЕН СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В
РАЗВИТИИ СИНТРОПИЙ И ДИСТРОПИЙ», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук
по специальности 1.5.7 - Генетика (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

Коморбидность представляет серьезную проблему для здравоохранения, поскольку развитие у пациента нескольких заболеваний всегда тесно связано с более тяжелым их течением и исходами, последующим ростом инвалидизации населения, что соответственно приводит к увеличению расходов, связанных с лечением коморбидных состояний. В последнее время все больше внимания уделяется исследованиям, посвященным различным аспектам коморбидности, включая распространенность и клинико-патогенетические особенности влияния одного заболевания на фенотипическое проявление другого.

Совсем недавно благодаря сетевому подходу, используемому для исследований по отношению к болезням человека, появились результаты, указывающие на существенный вклад генетических факторов, которые приводят к функциональным и причинно-следственным связям между различными фенотипами, и таким образом формируют определенные паттерны коморбидности. Однако по-прежнему, сложные вопросы, касающиеся роли генов в развитии сочетаний заболеваний, остаются мало изученными. В связи с этим, работа Брагиной Елены Юрьевны, посвященная исследованию генетических факторов в развитии коморбидности социально-значимых сердечно-сосудистых, аллергических и инфекционных заболеваний, несомненно, является актуальной.

В диссертационной работе излагаются результаты исследования феномо-геномных отношений многофакторных болезней в контексте концепции синтропных и дистропных болезней, базируясь на данных, полученных в ходе генно-сетевого анализа, поиска генов-кандидатов вариантов коморбидности и оценки функциональной значимости. Подробно исследуется коморбидность аллергических заболеваний, основу которой составляют бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит, а также коморбидность бронхиальной астмы с гипертонической болезнью. Наконец, предпринята попытка оценки дистропии или фенотипической полярности между болезнями, к

категории которой относится редкое сочетание аллергической бронхиальной астмы и туберкулеза легких.

Научная новизна работы

В результате анализа ассоциативных генетических сетей 22 распространенных болезней и патологических состояний установлены общие генетические закономерности, связанные с иммунным ответом и воспалением, которые могут влиять на коморбидность между рассматриваемыми патогенетически разными заболеваниями. Впервые на конкретных примерах распространенных многофакторных болезней человека, включая бронхиальную астму, аллергический ринит, атопический дерматит, туберкулез легких и гипертоническую болезнь, выявлены особенности патогенетики сочетания (синтропии) и несочетания (дистропии).

Установлено, что более половины ассоциированных с аллергическими заболеваниями генов оказывают влияние на развитие только коморбидных состояний. В работе впервые подтверждена роль полиморфных вариантов rs906363 (*AL590648.3/BATF3*) и rs7755224, который относится к кластеру генов гистосовместимости, с развитием бронхиальной астмы коморбидной с аллергическим ринитом, а также бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, в исследуемой сибирской популяции.

Впервые доказано, что развитие коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни определяют гены, продукты которых вовлечены в развитие окислительного стресса, воспаления и неоваскуляризации, патогенетически важных процессов для функционирования эндотелия. Несомненно, новым результатом является демонстрация генетической неоднородности развития коморбидных фенотипов бронхиальной астмы с гипертонической болезнью, различающихся в зависимости от последовательности манифестации каждого из заболеваний. Установлено, что полиморфные варианты, регулирующие экспрессию гена, кодирующего каталазу (*CAT*), ассоциированы с развитием гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы, а риск развития бронхиальной астмы на фоне гипертонической болезни связан с регуляторным вариантом экспрессии других генов, в частности, *RNASE4* и *ANG*. Полученные результаты фиксируют выявленные особенности наследственной структуры подверженности к синтропии и изолированно существующим болезням.

Впервые установлены гены, значимые для фенотипической дистанцированности бронхиальной астмы и туберкулеза, которые тесно связаны, в первую очередь, с регуляцией процессов иммунной системы, активацией Т лимфоцитов, ответом на бактериальные и другие стимулы. Показано, что регуляторный эффект на генную

экспрессию отдельных полиморфных вариантов, ассоциированных с развитием как atopической бронхиальной астмы, так и туберкулеза легких, в частности rs2239704, изменяется в зависимости от условий стимуляции и генотипа индивида.

Значимость выводов, полученных в диссертации, для науки и практики

В целом, результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, дополняют знания о генах подверженности многофакторных заболеваний в контексте концепции синтропных и дистропных болезней. Все представленные результаты являются новыми и имеют потенциал для разработки подходов прогноза развития сопутствующих патологических состояний на основании генетических данных. Сделанные в работе выводы имеют как теоретическую, так и практическую значимость.

Полученные в ходе исследования фундаментальные знания об участии генов в развитии бронхиальной астмы в сочетании/несочетании с аллергическими, сердечно-сосудистыми и инфекционными заболеваниями расширяют представление о патогенезе и саногенезе социально значимых болезней. Установленные особенности последовательностей развития патологических состояний в зависимости от генетического фона пациента на примере бронхиальной астмы и гипертонической болезни, несомненно имеют практическое значение для проведения профилактических мероприятий, максимально ранней диагностики и лечения взаимосвязанных заболеваний. Выявленные различия функциональной компетенции генов, ассоциированных с коморбидными и изолированными формами бронхиальной астмы, обосновывают необходимость коррекции существующих подходов к лечению в зависимости от сопутствующей патологии.

Результаты диссертационного исследования существенно дополняют учебные программы для студентов кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, используются в рамках подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Лабораторная генетика» и «Генетика».

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы получены на достаточных для такого рода исследования выборках. Для оценки ассоциаций с развитием разных заболеваний и их сочетаний используются соответствующие группы относительно здоровых индивидов, применены строгие критерии для отбора участников исследования по этническому составу, клиническим признакам, свидетельствующим о степени выраженности заболевания.

Для исследования наследственных факторов в развитии коморбидности аллергических болезней изучены непосредственно пробанды, а также их родители, которые также были обследованы на предмет наличия проявлений аллергии, повышая тем самым надежность результатов и обоснованность выводов. В работе используются различные современные методы анализа, включая биоинформатические, молекулярно-генетические и статистические.

По теме исследования опубликовано 51 научная работа, в том числе 23 статьи в журналах, рецензируемых в РИНЦ/WOS/Scopus; 2 статьи – в сборниках статей, входящих в РИНЦ; 26 тезисов региональных, всероссийских и международных конференций. Результаты исследования многократно доложены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях и конгрессах.

Экспериментальная часть диссертационной работы выполнялась в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а также за счет средств грантов РФФИ, РНФ, комплексной программы фундаментальных исследований Сибирского отделения РАН.

Структура работы

Диссертационная работа изложена на 346 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков и 43 таблицы. Состоит из введения, обзора литературы, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений.

Библиографический указатель включает 657 источников литературы, в том числе 85 - отечественных изданий и 20 составляют ссылки на Интернет-ресурсы, использованные в работе.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, суммирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, описывает методологию и методы исследования, формулирует цель и соответствующие для ее решения задачи, определяет положения, выносимые на защиту, приводит информацию о количестве публикаций по теме исследования и мероприятиях, на которых апробированы результаты исследования, а также указывает свой личный вклад в выполнении работы.

Глава «Обзор литературы» состоит из трех разделов. В первом разделе описывается суть исследуемой проблемы феномена сочетания болезней человека в общей патологии человека, и связанные с ней нерешенные вопросы теоретического и практического плана, обсуждаются задачи систематизации классификации многообразия сочетаний болезней.

Второй раздел обзора посвящен патогенетической характеристике исследуемых в работе сочетаний болезней (аллергических заболеваний, бронхиальной астмы и гипертонической болезни), помимо клинико-эпидемиологических вопросов, в разделе приводится обзор работ, касающихся генов, связанных с изучаемыми коморбидными состояниями. Третий раздел посвящен иммунологическим аспектам дистропии аллергических и инфекционных заболеваний, а также приводятся доказательства роли генов, способствующих фенотипической полярности заболеваний этих групп.

В четырех последующих главах после «Обзора литературы» последовательно изложены непосредственно результаты исследования. Каждая глава начинается с описания материалов и методов, используемых для решения поставленных задач, в которых приводится непосредственно описание используемых внешних данных, повлечённых для решения задач исследования, клинико-демографическая характеристика исследуемых групп, а также детальное описание биоинформатических, молекулярно-генетических и статистических процедур. Во второй главе изложены результаты анализа ассоциативных генетических сетей распространенных многофакторных заболеваний, описываются особенности их структуры в зависимости от окружающих компонентов, включая белки, гены, метаболиты, пути, заболевания и взаимодействий между ними. Выполнен анализ общих и специфических белков/генов, ассоциированных с изученными заболеваниями в генных сетях, что позволило оценить связи между этими заболеваниями относительно друг друга на молекулярном уровне. Третья глава посвящена исследованию феномо-геномных отношений аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, атопический дерматит и аллергический ринит. В этом разделе исследования приводятся результаты тщательного анализа внешних данных об ассоциациях генов с аллергическими заболеваниями, доступных на настоящий момент, а также результаты непосредственно ассоциаций генетических маркеров с изолированными и коморбидными аллергическими заболеваниями, полученными в результате полногеномного генотипирования. Четвертая глава посвящена исследованию генетических причин коморбидности бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, генов фармакологических мишеней, поскольку терапия одного из этих заболеваний может быть важным фактором развития другого заболевания. Наконец, в пятой главе изложены результаты ассоциаций генетических вариантов, связанных с дистропией бронхиальной астмы и туберкулеза, а также приводится оценка функциональной значимости этих вариантов в зависимости от генотипа индивида и стимуляции сигнальных путей, связанных с антибактериальным и аллергическим ответом, воспалительной реакцией. Все главы сопровождаются таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала. Автор подробно излагает полученные

результаты, проводит их сравнительный анализ, формулирует краткие и обоснованные выводы по каждой главе.

В разделе «Заключение» соискатель обобщает полученные данные с позиций концепции синтропных и дистропных болезней, обосновывает необходимость дальнейших исследований разного уровня сочетаний клинических фенотипов для решения задачи трансляционной геномики, в том числе в области диагностики и терапии заболеваний. В целом, поставленные задачи диссертационного исследования решены, положения на защиту обоснованы. Проведено масштабное исследование, результаты которого должным образом отражены в научных публикациях и представлены в тексте диссертации и автореферате.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. Диссертация, безусловно, обладает большой научной значимостью и новизной.

С целью уточнения некоторых аспектов есть несколько вопросов:

1. В разделах характеристики исследованных групп лиц в главах № 3, 4 и 5 диссертации не приведена статистика по антропометрической и клинической сопоставимости разных групп, включая контрольные группы. Проводили ли Вы такой анализ и были ли контрольные группы сопоставимы с основными по этим показателям?
2. В патогенезе гипертонической болезни и бронхиальной астмы играет важную роль избыточная масса тела и ожирение, в том числе абдоминальное. Анализировали ли Вы в работе эти факторы?
3. Какая практическая значимость Ваших результатов для медицинской науки?

Заключение

Диссертация Брагиной Елены Юрьевны на тему «Феномен сочетания болезней: роль генетических факторов в развитии синтропий и дистропий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика, является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи выявления генов подверженности коморбидным многофакторным заболеваниям, что имеет существенное значение для развития генетики и медицинской науки в целом.

Диссертационная работа Брагиной Елены Юрьевны по своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте

изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 25.01.2024), а ее автор заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Официальный оппонент:

Руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

18.12.2024



Юлия Игоревна Рагино

Подлинность подписи официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Рагино Юлии Игоревны заверяю:

Ученый секретарь Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», кандидат медицинских наук,



Татьяна Ивановна Романова

18.12.2024

Контактная информация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН).

Почтовый адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Телефон: +7 (383) 373-09-81

Эл. адрес: ragino@mail.ru

Эл. адрес организации: niitpmoffice@yandex.ru

Адрес сайта организации: <https://iimed.ru>