

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29.01.2025 г. № 20

О присуждении Брагиной Елене Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Феномен сочетания болезней: роль генетических факторов в развитии синтропий и дистропий» по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки) принята к защите 08.10.2024 г. (протокол заседания № 17) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 г. №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.).

Соискатель Брагина Елена Юрьевна, «18» февраля 1972 года рождения, в 1995 году окончила Сибирский ордена Трудового Красного Знамени медицинский университет по специальности «фармация». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 (1.5.7) Генетика на тему «Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхиальной астме и туберкулезу по генам ферментов метаболизма ксенобиотиков» защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Соискатель работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Пузырев Валерий Павлович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, научный руководитель.

Официальные оппоненты:

Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, руководитель;

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии;

Чурносов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», медицинский институт, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», в своем положительном отзыве, подписанном Зинченко Реной Абульфазовной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заслуженным деятелем науки РФ, заместителем директора по научно-клинической работе, заведующей лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», отметила актуальность работы, достоверность полученных результатов, обоснованную использованием современных клинических, молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов, а также репрезентативностью привлеченных для исследования выборок пациентов и контрольных групп и указала, что полученные новые данные, включающие особенности ассоциаций полиморфных вариантов генов с аллергическими, сердечно-сосудистыми, инфекционными заболеваниями и их сочетанием, дополняют фундаментальные представления о патогенетике исследуемых

многофакторных болезней с точки зрения концепции синтропных и дистропных болезней. Выявленные в диссертационной работе результаты, установившие различия по генам между группами коморбидных пациентов, дифференцированных в зависимости от времени начала бронхиальной астмы и гипертонической болезни, могут быть использованы для контроля динамики патологического процесса и оптимизации терапевтической тактики в зависимости от индивидуальных генотипических особенностей. В целом полученные в диссертационном исследовании результаты, характеризующие молекулярно-генетический профиль пациентов с разными вариантами сочетания/несочетания различающихся по патогенезу заболеваний, могут быть полезны для решения дальнейших практических задач, направленных на своевременную раннюю профилактику взаимосвязанных болезней.

Диссертационная работа Брагиной Елены Юрьевны «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 по совокупности выполненных автором исследований и полученных результатов, сформулированы основные научные положения, которые можно рассматривать как новое решение проблемы, раскрывающей феномо-геномные отношения многофакторных синтропных и дистропных болезней, что имеет существенное значение для развития генетики человека и медицинской науки в целом.

Достоверность, полнота изложения и объективность полученных данных, их фундаментальная и практическая значимость не вызывают сомнений и позволяет считать, что диссертационная работа Брагиной Елены Юрьевны 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 присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Брагиной Елены Юрьевны на тему «Феномен сочетания болезней: роль генетических факторов в развитии синтропий и дистропий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика, заслушан и утвержден на лабораторном заседании лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Соискатель имеет 190 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликована 51 работа, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 23 работы. Работы по теме диссертации, написанные при непосредственном личном участии соискателя, посвящены поиску и исследованию молекулярно-генетических факторов, связанных с коморбидностью широкого спектра многофакторных заболеваний, фокусируясь на синтропии бронхиальной астмы с аллергическими (аллергический ринит, атопический дерматит) и сердечно-сосудистыми (гипертоническая болезнь) заболеваниями, а также дистропии бронхиальной

астмы с инфекционными заболеваниями (туберкулез). В опубликованных печатных работах отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список наиболее значимых работ по теме диссертации:

1. **Брагина Е.Ю.**, Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Салтыкова И.В., Ан А.Р., Гараева А.Ф., Конева Л.А., Мингареева К.В., Воробьева Н.А., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма генов Th1/Th2 поляризации иммунного ответа с иммунологически «полярными» заболеваниями (бронхиальная астма и туберкулез) // Медицинская генетика. – 2013. – № 11. – С. 40-43.
2. Ан А.Р., Рудко А.А, **Брагина Е.Ю.**, Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 34-39.
3. Салтыкова И.В., Фрейдин М.Б., **Брагина Е.Ю.**, Огородова Л.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *SOC5* с бронхиальной астмой // Вестник РАМН. – 2013. – № 7. – С. 53–56. *Scopus*
4. **Bragina E.Yu.**, Tiys E.S., Freidin M.B., Koneva L.A., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A., Kolchanov N.A., Puzyrev V.P. Insights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis // Immunogenetics. – 2014. – V. 66(7-8). – P. 457-465. *Web of Science, Scopus*
5. **Брагина Е.Ю.**, Фрейдин М.Б. Молекулярно-генетические исследования коморбидности // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14(6). – С. 94-102. *RSCI*
6. **Брагина Е.Ю.**, Фрейдин М.Б., Бабушкина Н.П., Гараева А.Ф., Колоколова О.В., Жалсанова И.Ж., Пузырев В.П. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16(1). – С. 20-24. *RSCI*
7. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., **Bragina E.Y.**, Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofestaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks // BMC Medical Genomics. – 2018. – V. 11(Suppl 1). – P.15. *Web of Science, Scopus*
8. **Bragina E.Yu.**, Goncharova I.A., Garaeva A.F., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B., Semenova Y.V., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Saik O.V., Zolotareva O.I., Ivanisenko V.A., Dosenko V. E., Hofestaedt R., Freidin M.B. Molecular Relationships between Bronchial Asthma and Hypertension as Comorbid Diseases // Journal of integrative bioinformatics. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180052. *Scopus*
9. Shoshi A., Hofestädt R., Zolotareva O., Maier A., Friedrichs M., Ivanisenko V.A., Dosenko V.E., **Bragina E.Yu.** GenCoNet – a graph database for the

- analysis of comorbidities by gene networks // Journal of integrative bioinformatics. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180049. *Scopus*
10. Drevytska T., Morhachov R., Tumanovska L., Portnichenko G., Nagibin V., Boldyriev O., Lapikova-Bryhinska T., Gurianova V., Dons'koi B., Ivanisenko V., **Bragina E.**, Hofestaedt R., Dosenko V. shRNA-induced knockdown of a bioinformatically predicted target *IL10* influences functional parameters in spontaneously hypertensive rats with asthma // Journal of integrative bioinformatics. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180053. *Scopus*
 11. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., **Bragina E.Yu.**, Freidin M.B., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Choynzonov E.L., Hofestaedt R., Ivanisenko V.A. Search for new candidate genes involved in the comorbidity of asthma and hypertension based on automatic analysis of scientific literature // Journal of integrative bioinformatics. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180054. *Scopus*
 12. Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., **Bragina E.Y.**, Goncharova I.A., Freidin M.B., Dosenko V.E., Ivanisenko V.A., & Hofestädt R. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects // Scientific reports. – 2019. – V. 9(1). – P. 16302. *Web of Science, Scopus*
 13. Гончарова И.А., **Брагина Е.Ю.**, Жалсанова И.Ж., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е. Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5(4). – С. 32-43. *RSCI*
 14. **Брагина Е.Ю.**, Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Немеров Е.В., Пузырев В.П. Гаплотипический анализ генов *CAT*, *TLR4* и *IL10* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39(6). – С. 55-64. *RSCI*
 15. Гомбоева Д.Е., **Брагина Е.Ю.**, Назаренко М.С., Пузырев В.П. Обратная коморбидность между онкологическими заболеваниями и болезнью Гентингтона: обзор эпидемиологических и биологических доказательств // Генетика. – 2020. – Т.56 (№ 3). – С. 260-271. *Web of Science, Scopus*
 16. **Брагина Е.Ю.**, Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П. Генетика синтропии «атопический марш» // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40(5). – С. 4-17. *RSCI*
 17. **Брагина Е.Ю.**, Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Бушуева О.Ю., Полоников А.В., Назаренко М.С., Панасенко А.В., Пузырев В.П. Молекулярный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19(№ 8). – С. 87-89. *RSCI*
 18. Жалсанова И.Ж., **Брагина Е.Ю.**, Бабушкина Н.П., Тарасенко Н.В., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Роль полиморфных вариантов генов *TNF* (rs1800629), *TNFB* (rs2239704) и *TNFRSF1B* (rs652625) в развитии

- аллергических и инфекционных заболеваний // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19(№ 8). – С. 90-91. *RSCI*
19. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., Фрейдин М.Б., Назаренко М.С. Регуляторный потенциал SNP-маркеров генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их коморбидным фенотипом // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. – Т. 25(8). – С. 855-863. *Scopus*
 20. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., Немеров Е.В., Назаренко М.С., Фрейдин М.Б. Бронхиальная астма в структуре генетических связей синтропии сердечно-сосудистого континуума // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36(№ 4). – С. 52-61. *RSCI*
 21. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., Немеров Е.В., Назаренко М.С., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28(№ 1). – С. 87-95. *RSCI*
 22. Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Молекулярное сходство многофакторных и менделевских болезней // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21(№ 7). – С. 30-32. *RSCI*
 23. Брагина Е.Ю., Пузырев В.П. Генетическая канва герменевтики феномена сочетания болезней человека // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2023. – Т. 27(1). – С. 7-17. *Scopus*

На диссертацию и автореферат поступили отзывы, в которых отмечается актуальность исследования, подчеркивается научная новизна и практическая значимость работы, в которой установлены важные молекулярно-генетические закономерности сочетанных заболеваний:

1. Директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Воеводы Михаила Ивановича (г. Новосибирск).
2. Профессора кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, члена-корр. РАН, заслуженного деятеля науки РФ Огородовой Людмилы Михайловны (г. Томск).
3. Заведующей лабораторией биоорганической химии ферментов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, доктора химических наук, профессора, академика РАН Лаврик Ольги Ивановны (г. Новосибирск).
4. Директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции

- человека», доктора медицинских наук, профессора, члена-корр. РАН Рычковой Любови Владимировны (г. Иркутск).
5. Директора государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», доктора медицинских наук, профессора Макариной-Кибак Людмилы Эдуардовны (г. Минск).
 6. Директора Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики, профессора кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича (г. Курск).
 7. Ведущего научного сотрудника Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, доктора биологических наук Коваль Ольги Александровны (г. Новосибирск).
 8. Заведующей лабораторией нейрогенетики и генетики развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, доктора биологических наук, профессора Павловой Галины Валериевны (г. Москва).
 9. Директора Института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» доктора медицинских наук, профессора, члена-корр. РАН Вавилина Валентина Андреевича (г. Новосибирск).
 10. Руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», доктора биологических наук Пчелиной Софьи Николаевны (г. Санкт-Петербург).
 11. Советника РАН, академика РАН, Федерального государственного бюджетного учреждения «Российская академия наук», доктора медицинских наук, профессора Колесникова Сергея Ивановича (г. Москва).
 12. Профессора кафедры медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Зарайского Михаила Игоревича (г. Санкт-Петербург).
- Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для оценки научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (медицинская генетика, генетика многофакторных заболеваний), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация и ее сотрудники (доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ Зинченко Рена Абульфазовна) широко известна своими научными исследованиями по генетике человека, медицинской и популяционной генетике, включая структурно-функциональный анализ генома человека на молекулярном, биохимическом, клеточном и организменном уровнях. Соискатель и научный консультант не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция генетической подверженности широкого круга синтропных и дистропных заболеваний, в результате чего выявлены новые закономерности проявления генов, имеющие особенности в отношении изолированных и сочетанных форм патологий;

основываясь на результатах анализа современных исследований о роли наследственных факторов в развитии сочетаний многофакторных заболеваний дано теоретическое обоснование молекулярно-генетической организации, влияющей на структуру коморбидности между ними;

установлены гены/белки, вовлеченные в иммунные реакции и воспаление, которые могут способствовать развитию коморбидности широкого спектра заболеваний многофакторной природы;

предложены оригинальные суждения об участии генов в развитии бронхиальной астмы в сочетании/несочетании с аллергическими, сердечно-сосудистыми и инфекционными заболеваниями, расширяющие представление о роли генетических факторов в патогенезе многофакторных болезней и их сочетаний;

установлены гены (*AL590648.3/BATF3* и *HLA-DQB1*), ассоциированные с развитием синтропии бронхиальной астмы с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом;

впервые доказана определяющая роль генов *ANG/RNASE4*, *LOC105376244/TLR4*, *ABTB2/CAT*, продукты которых вовлечены в развитие

окислительного стресса, воспаления и неоваскуляризации, для коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни;

впервые установлено, что полиморфные локусы (rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214, rs480575), регулирующие экспрессию гена *CAT* в различных тканях, ассоциированы с развитием гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы, а риск развития бронхиальной астмы на фоне гипертонической болезни связан с регуляторным вариантом экспрессии генов *RNASE4* и *ANG* (rs1010461);

доказана генетическая подверженность сочетанию бронхиальной астмы с аллергическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, отличающаяся по спектру генов и генетических вариантов от изолированных болезней, что указывает на актуальность дальнейшей разработки вопросов, связанных с профилактическими мероприятиями, ранней диагностикой и лечением рассматриваемых болезней в зависимости от генетического профиля пациента.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о вкладе генов, определяющих взаимосвязи разных многофакторных заболеваний и способствующих сочетанию между ними, что расширяет представление о патогенетике как отдельных заболеваний, так и феномене сочетания болезней человека в целом;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс методов исследования феномена сочетания болезней, включая оценку полезности анализа «герменевтического поля» существующих концепций и принципов, биоинформатические подходы для установления синтропных и дистропных генов в генных сетях исследуемых заболеваний, молекулярно-генетические методы поиска ассоциаций генетических вариантов с развитием сочетаний болезней и их отдельных фенотипических проявлений с последующей функциональной оценкой отдельных ассоциированных вариантов, а также статистические процедуры;

изложены результаты, показывающие, что риск развития синтропных болезней и составляющих их изолированных заболеваний различается, вследствие особенностей наследственной структуры подверженности к синтропии и изолированно существующим болезням;

изучен вклад отдельных генетических вариантов в развитие бронхиальной астмы и ее сочетаний с аллергическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также вариантов, потенциально значимых для ее фенотипической полярности с туберкулезом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены пределы и перспективы практического использования полученных новых результатов исследования, связанные с дальнейшим развитием представления о патогенетике многофакторных заболеваний и их сочетаний;

представлены новые данные об изменчивости генов, влияющих на сочетаемость бронхиальной астмы с аллергическими, сердечно-сосудистыми и инфекционными заболеваниями, которые могут быть использованы для

фенотипирования групп населения и развития персонифицированного подхода к прогнозированию степени риска сочетаний болезней;

разработаны элементы дополнения учебных программ, включающие уточнение роли синтропных и дистропных генов в формировании структуры связей многофакторных заболеваний человека, предназначенных для обучения студентов медицинского и биологического профиля, а также использующихся в рамках подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Лабораторная генетика» и «Генетика».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных биоинформатических, молекулярно-генетических, статистических методов с использованием сертифицированного научного оборудования и специализированного программного обеспечения;

теория построена на современных представлениях, принципах и концепциях о природе и характере взаимоотношений между заболеваниями;

оригинальные идеи основываются на глубоком анализе публикаций в области генетики многофакторных заболеваний, сетевой медицины и медицинской генетики, на изучении проблем организации феномо-геномных отношений многофакторных заболеваний и сочетаний между ними через обращение к «герменевтическому полноту» концепций и принципов, включая принципы клинической генетики В. МакКьюсика, общей патологии И.В. Давыдовского, гипотезу «условных тропизмов» С.Н. Давиденкова, а также понятий «синдром», «синтропия» и «дистропия», «плейотропизм» генов;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами широкого круга мировых научных исследований, представленных в виде публикаций и каталогизированных в базах данных;

установлены особенности патогенетики сочетания (синтропии) и несочетания (дистропии) ряда широко распространенных многофакторных болезней человека, среди которых заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, аллергический ринит, туберкулез легких), кожи (атопический дерматит) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь);

использованы современные протоколы и методы получения образцов биологического материала и сбора клинико-анамнестической информации от пациентов, проходящих обследование и лечение в лечебно-диагностических учреждениях г. Томска.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая определение цели и задач, выбора методов исследования, организации всех этапов исследования, выполнение экспериментальных работ, статистической обработки материала и интерпретации полученных данных. Все публикации и представление результатов по теме диссертационной работы на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня подготовлены с личным участием и определяющим вкладом соискателя. Имена соавторов указаны в соответствующих публикациях.

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель Брагина Е.Ю. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 29 января 2025 г. диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений и решение актуальной научной проблемы, раскрывающей феномо-геномные отношения многофакторных синтропных и дистропных болезней, которая имеет важное значение для развития генетики человека и медицинской науки в целом, присудить Брагиной Елене Юрьевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Степанов Вадим Анатольевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Назаренко Мария Сергеевна

«29» января 2025 г.