

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Идентификация генов подверженности многофакторным заболеваниям, считающимся на сегодняшний день одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире, является приоритетным направлением современной медицинской генетики. Однако сложность исследований этой группы болезней за счет нестабильного характера реализации генетической информации в патологический фенотип, зависящий, в том числе от воздействия средового фактора, существенно затрудняет продвижение этого направления. Кроме того, решение вопроса осложняется давно известным в клинической практике феноменом, связанным с развитием у индивида различных сочетаний хронических патологических состояний, которые характеризуются общим этиопатогенезом и влияют на тяжесть проявлений друг друга. Соответственно, такие пациенты представляют отдельную категорию, нуждающуюся в специальном подходе в лечении.

Тем не менее, в последнее время появились обстоятельства, способствующие некоторому прогрессу в изучении генетической подверженности сложным сочетанным фенотипам. Во-первых, расширены возможности для исследования широкого спектра заболеваний и их сочетаний в когортах национальных биобанков, активно развивающихся в разных странах. Во-вторых, каталогизированы многомерные данные, охватывающие, в том числе, результаты широкогеномных ассоциативных исследований единообразно обследованных пациентов и здоровых индивидов в различных популяциях. Накопление такого рода данных послужило мощным толчком к развитию биоинформатических подходов, за

счет которых исследования сочетания болезней приобрели особые возможности, что позволило открыть важные гены, белки, сигнальные и метаболические пути, связанные с развитием отдельных групп сопутствующих заболеваний. Таким образом, диссертационная работа Брагиной Елены Юрьевны, посвященная этому научному направлению, а именно исследованию феномо-геномных отношений в развитии многофакторных синтропных и дистропных болезней, несомненно, является своевременной и актуальной.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, хорошо обоснованы, что обусловлено исследованием обширного теоретического и экспериментального материала, выбранным дизайном исследования, использованными биоинформатическими приемами и статистическими методами обработки данных. Степень достоверности полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждается применением современных методов исследования и статистических подходов для обработки полученных данных, а также представлением материалов диссертационного исследования на различных симпозиумах и конференциях, включая международные конференции высокого уровня. По теме исследования опубликована 51 научная работа, в том числе 23 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и рецензируемых в международных (Web of Science и Scopus), а также отечественных (РИНЦ) базах данных. Несомненно, целесообразным в исследовании является использование метафоры «герменевтического круга» для познания структуры закономерных связей между болезнями, которая систематизирует понимание феномена сочетания болезней.

В диссертационной работе достаточно полно отражены основные научные положения, выводы, их научная новизна и практическая значимость. Интерпретация полученных данных проведена в контексте современных концепций и представлений о феномене сочетания болезней. Детальная критическая оценка результатов исследования, выполненная с привлечением современной литературы, укрепляет новизну сформулированных научных положений и выводов. В диссертационной работе для обоснования цели исследования, выбора методических приемов, а также при обсуждении собственно полученных результатов использовано 657 ссылок на литературу, из них 85 – отечественных, 552 – зарубежных научных изданий, 20 ссылок на регулярно обновляемые интернет источники.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В исследовании Брагиной Е.Ю. разработана концепция синтропных и дистропных болезней с использованием молекулярно-генетических данных для широкого спектра заболеваний многофакторной природы. Применяв комплексный подход, основанный на анализе ассоциативных генетических сетей, биоинформатического поиска генов-кандидатов синтропий и дистропий и исследования полиморфизма выявленных генов у пациентов с сочетанием заболеваний получены принципиально новые данные о синтропных генах, связанных с развитием сложных коморбидных фенотипов бронхиальной астмы с аллергическими заболеваниями и гипертонической болезнью. На основании идентифицированных генов и их функциональных особенностей для развития коморбидных фенотипов бронхиальной астмы, в работе приводится обоснование считать их самостоятельными нозологиями, отличающимися по совокупности клинико-генетических факторов от соответствующих изолированных состояний. Кроме того, впервые проведен поиск дистропных генов, способствующих фенотипической полярности бронхиальной астмы и туберкулеза, на основании которого выявлен существенный общий между этими болезнями молекулярно-генетический

компонент, эффект которого на развитие каждого из заболеваний зависит от идентифицированных в исследовании регуляторных полиморфизмов и их дальнейшего сигнала в патогенетической цепи, специфичной для каждого из рассматриваемых патологических состояний.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В результате исследования выделены наиболее актуальные представления о генетическом контексте сочетания болезней, имеющие высокую общетеоретическую значимость, поскольку расширяют представление о наследственных факторах подверженности, как отдельным заболеваниям многофакторной природы, так и их сложным сочетаниям. Полученные результаты систематизированы в рамках ряда концепций, принципов и понятий, касающихся генетических аспектов развития болезней. Помимо этого, полученные результаты несут существенную практическую ценность, поскольку понимание последовательности развития патологических процессов делает вполне естественным и логичным их использование для своевременной ранней профилактики взаимосвязанных заболеваний или наиболее раннего начала лечения, а также делает обоснованным выбор лекарственной терапии.

Результаты исследования могут быть использованы в рамках подготовки кадров высшей квалификации по медицинскому и биологическому профилю.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Обзор литературы (Глава 1) содержит исчерпывающую информацию по проблемам в терминологии и концепциях, касающихся феномена

сочетания болезней, даны пояснения о происхождении и использовании разных терминов, описывающих сопутствующие болезни, среди которых синтропии, дистропии, коморбидность и другие. Рассматривается история вопроса с позиций ведущих научных коллективов, в том числе отечественных, занимающихся этой проблематикой. Отдельный раздел этой главы посвящен проблеме классификации сочетаний болезней. В полной мере дано обобщение основных результатов генетических исследований разных вариантов проявления коморбидности. Два раздела литературного обзора сконцентрированы на патогенезе коморбидности бронхиальной астмы с аллергическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Заключительный раздел обзора систематизирует информацию об иммуногенетических аспектах взаимоотношений инфекционных и аллергических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы и туберкулеза, болезней, которые более подробно исследованы в диссертационной работе.

Результаты собственных исследований обстоятельно изложены в четырех отдельных главах (Глава 2 – Глава 5), воспроизводят целостную картину полученных данных. В главе 2 «Структура молекулярно-генетических взаимодействий в патогенетике частых многофакторных заболеваний» представлены результаты оценки связи между широко распространенными заболеваниями, выстроенной относительно известных генов/белков ассоциативных генных сетей. Отмечено, что генетический контроль воспалительной и иммунной компоненты, характерен для многих изученных болезней, что не противоречит современному представлению об общих механизмах их развития и предполагает важную роль именно этих процессов для развития коморбидности между заболеваниями. Глава 3 «Поиск общих и специфичных генетических маркеров бронхиальной астмы при изолированном фенотипе и коморбидности с аллергическими заболеваниями» содержит результаты исследования генетических особенностей развития аллергической бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита, а также их сочетания. В главе 4 «Гены-

кандидаты синтропии «бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания» представлен сравнительный анализ наследственной компоненты подверженности изолированной бронхиальной астме, гипертонической болезни и их сочетанию. В главе 5 «Гены-кандидаты дистропии «бронхиальная астма и туберкулез»» приведены результаты биоинформатического поиска генов, связанных как с одним, так и другим заболеванием, а также ассоциативный анализ ряда регуляторных полиморфных вариантов в этих генах и в генах, контролирующих иммунный ответ 1-го и 2-типа.

Материалы и методы детализированы для каждой главы собственных исследований, что является целесообразным, поскольку используются различные дизайны для отдельных этапов исследования. Обсуждение результатов аргументировано. В разделе Заключение подводится краткий итог проделанной работы. Одиннадцать выводов аргументированы и структурированы, полностью отражают полученные результаты. Исходя из содержания представленной работы, можно сказать, что поставленные задачи исследования выполнены полностью.

Автореферат полностью отражает все основные результаты выполненной работы, иллюстрирован рисунками и таблицами.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ К РЕЗУЛЬТАТАМ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Замечаний к результатам диссертационного исследования нет. Есть уточняющие вопросы по полученным результатам:

1. Проводился ли контроль качества генотипирования, выполненного на Sequenom MassARRAY? Каков показатель «call rate» для данных полученных на этом приборе?

2. Почему для анализа ассоциаций была выбрана лишь аддитивная генетическая модель, и не анализировались другие модели (доминантная, рецессивная и др.)?

3. В какой программе проводился анализ ассоциаций между SNPs и заболеваниями (при поиске коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни) с использованием логистической регрессии с поправкой на возраст и пол?

4. Использовались ли при анализе ассоциаций какие-либо поправки на множественные сравнения (автор одновременно рассматривал множество локусов и их гаплотипов)?

5. Использовалась ли автором при анализе генетических данных информация об индексе массы тела обследуемых?

6. С чем связано использование автором при обозначении уровня статистической значимости в одних случаях цифр с тремя знаками после запятой, а в других – с четырьмя знаками после запятой?

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы, касающейся идентификации генетических факторов подверженности многофакторным заболеваниям и их сочетаниям, что имеет существенное значение для развития медицинской генетики и медицинской науки в целом.

По актуальности, полноте изложения, достоверности полученных результатов, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости 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 присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук (шифр научной специальности 1.5.7 Генетика), профессор

Михаил Иванович Чурносов

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»)

Почтовый адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: +7 (4722) 30-12-11

Эл. адрес: churnosov@bsuedu.ru; Эл. адрес организации: Info@bsuedu.ru

Адрес сайта организации: <https://bsuedu.ru/bsu/>; <https://БелГУ.рф>

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Департамента
организационного развития
и кадровой политики

Чурносов М.И.
Михаил Иванович Чурносов
13 12 2024

