

ОТЗЫВ

на автореферат 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 (медицинские науки)

Тема, избранная в качестве докторской диссертации Е.Ю. Брагиной, является одной из наиболее актуальных для современной медицины. Проблеме коморбидной, или сочетанной патологии, в настоящее время уделяется все больше внимания в медицинской науке и здравоохранении. Постарение населения закономерно ведет к увеличению количества «носителей» сопутствующих патологий, а также к увеличению сочетанных заболеваний у пациентов более старших возрастных групп относительно более молодых. Постановка вопроса в работе Е.Ю. Брагиной является более широкой – рассмотреть генетические факторы, как способствующие, так и препятствующие сочетанию болезней.

Брагиной Е. Ю. в результате биоинформатического анализа ассоциативных генетических сетей для 22 заболеваний установлены общие гены и белки, которые могут способствовать развитию коморбидности широкого спектра заболеваний многофакторной природы, показано, что их общий генетический компонент преимущественно представлен генами иммунного ответа и хронического воспаления.

Впервые показано, что развитие коморбидности аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) у пациента обусловлено высокой долей участия генов (52,9%), не связанных с развитием соответствующих изолированных патологий. В результате анализа полногеномных данных определены гены BATF3 (basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3 и HLA-DQB1(major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1), ассоциированные с развитием синтропии бронхиальной астмы с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом.

Впервые установлено, что среди наиболее важных генов, связанных с развитием коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни, представлены гены ANG, TLR4, CAT, продукты которых ангиогенин, толл-подобный рецептор 4 и каталаза вовлечены в процессы васкуляризации, воспаления и развитие окислительного стресса – важных процессов для функционирования эндотелия. Впервые идентифицированы особенности развития коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от последовательности манифестации каждого из заболеваний. Ассоциация аллеля rs1010461*A, связанного с повышенной экспрессией генов RNASE4 и ANG

специфична для развития гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы. С развитием бронхиальной астмы на фоне гипертонической болезни ассоциированы варианты, регулирующие экспрессию гена CAT (rs769214*G, rs11032700*C, rs11032699*T, rs484214*G и rs480575*G). Примечательно, что данные полиморфные локусы связаны с регуляцией экспрессии гена CAT.

Установлены впервые гены/белки, значимые для редкой сочетанности бронхиальной астмы и туберкулеза, которые тесно связаны, в первую очередь, с регуляцией процессов иммунной системы, активацией Т-лимфоцитов, ответом на бактериальные и другие стимулы. Важно, что многие выявленные варианты оказывают регуляторное влияние на экспрессию генов, ассоциированных с развитием атопической бронхиальной астмы и туберкулеза легких. Брагиной Е.Ю. выявлен единственный признак – SNP rs2069705 в гене интерферона гамма, который ассоциирован как с бронхиальной астмой, так и с туберкулезом. С риском развития только бронхиальной астмы связаны полиморфные варианты rs12756687 (PIAS3 – protein inhibitor of activated STAT 3) и rs6737848 (SOCS5 – suppressor of cytokine signaling 5), с риском развития только туберкулеза – rs3760903 (PIAS4 – protein inhibitor of activated STAT 4). Важными для этой части работы являются результаты работ с культурами мононуклеарных клеток от здоровых доноров с установленными генотипами по rs2239704, которые позволили по экспрессии гена *TNF* функционально охарактеризовать генотипы индивида при воздействии разных видов индукторов.

Все результаты получены с использованием современных исследовательских подходов и технологий и подвергнуты адекватной статистической обработке. Их достоверность не вызывает сомнений.

Фундаментальные по своей сути, результаты работы имеют также важное практическое значение, поскольку идентификация генетических факторов и, следовательно, связанных с ними молекулярных механизмов развития сопутствующих заболеваний в дополнение к основному, предоставляет возможность более точного прогноза, разработки профилактических мероприятий до начала клинических проявлений сопутствующей патологии.

Материалы диссертационного исследования опубликованы в 23 журнальных статьях, индексируемых в РИНЦ, WOS и Scopus и рекомендованных ВАК РФ, доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах, в материалах которых опубликованы 26 тезисов.

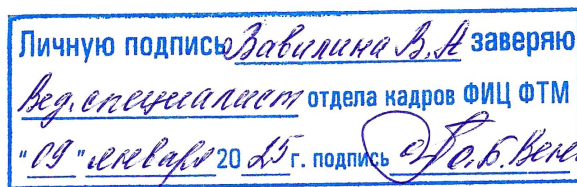
Изложенное выше позволяет сделать вывод по автореферату о том, что диссертационная работа Брагиной Елены Юрьевны на тему: «Феномен сочетания болезней: роль генетических факторов в развитии синтропий и дистропий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-исследовательской работой, по своей актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Брагина Елена Юрьевна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Директор Института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
доктор медицинских наук (03.00.04 – биохимия)
профессор, член-корреспондент РАН

 Вавилин Валентин Андреевич

9 января 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ),
Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Телефон +7 (383) 274 95 80, e-mail: director@frcftm.ru