



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»
(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115522
Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02,
www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480,
ИНН/КПП 7724181700/772401001

24. 12. 2024

№ 01-14/1285

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П.
Бочкова»

доктор медицинских наук, Академик

РАН

С.И. Куцев

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 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 темы выполнения работы

Прогресс в геномных исследованиях способствовал важным фундаментальным и практическим достижениям, благодаря которым генетика сегодня занимает одно из центральных мест в медицине. Генетическое тестирование стало практически рутинным процессом в отношении моногенных заболеваний, достигнуты определенные успехи, в том числе в идентификации

генетических факторов риска распространенных болезней, среди которых сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, репродуктивные нарушения, некоторые онкологические заболевания, широко используется фармакогенетическая информация в клинической практике для предотвращения нежелательных последствий лекарственной терапии. Очевидно, что необходимо дальнейшее развитие генетического направления в медицине, касающегося не только картирования генов болезней и выявление ассоциаций, но и осмысления накопленного фактического материала, предложение новых концепций, систематизирующих результаты геномных исследований.

Феномен сочетания разнообразных по своей природе болезней представляет большой интерес для исследователей в связи с высокой распространенностью коморбидности и ее прямого влияния на успехи в лечении пациентов. Несмотря на давнюю историю изучения причин, лежащих в основе коморбидности многофакторных заболеваний, имеющиеся на сегодняшний день попытки решения задач систематизации, классификации, а также идентификации общих свойств, фиксирующих закономерные связи сочетаний, пока единичны и недостаточны, несмотря на значительный рост публикаций в 2022-2023 гг. по ряду тематик, связанных с использованием результатов геномных исследований в практическом здравоохранении, выявление сложных связей между генетическими вариантами и фенотипами по-прежнему остается проблемой, которая существенно замедляет прогресс в определении того, как геномные варианты влияют на развитие многофакторных заболеваний и их сочетаний с позиций концепции синтропных и дистропных болезней. Затруднено понимание интерактомной части, реализующейся через метаболомные, протеомные и другие типы взаимодействий.

В связи с вышесказанным, научная концепция исследования Е. Ю. Брагиной, посвященного комплексному изучению феномо-геномных отношений многофакторной патологии человека, является актуальной для фундаментальной и практической медицинской генетики.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основу исследования Е. Ю. Брагиной составляет изучение роли фенотипических отношений в развитии многофакторных и их сочетаний с позиций концепции синтропных и дистропных болезней. Научная новизна работы обусловлена рядом фактов, полученных в результате исследования.

Изучение ассоциативных генетических сетей распространенных болезней и патологических состояний позволило соискателю впервые установить общие генетические закономерности, связанные с иммунным ответом и воспалением, которые могут влиять на коморбидность между заболеваниями. В структуре генетической подверженности аллергическим заболеваниям, включая бронхиальную астму, атопический дерматит и аллергический ринит, выявлены отличительные особенности развития синтропии аллергических заболеваний относительно их изолированных фенотипов. В изученной выборке впервые установлены ассоциации полиморфных вариантов rs1837253 (*AC010395.1/TSLP*), rs11742240 (*IL7R/AC112204.3*) и rs1555926 (*ZNF217*) с развитием изолированной бронхиальной астмы; rs2197415 (*AC044784.1/LINC00709*) – с развитием атопического дерматита; rs906363 (*AL590648.3/BATF3*) и rs7755224 (регион генов главного комплекса гистосовместимости) – с развитием бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом.

Соискателем идентифицированы наиболее значимые генетические маркеры бронхиальной астмы, осложненной сердечно-сосудистой патологией, которые в первую очередь участвуют в процессах окислительного стресса, воспаления и неоваскуляризации. Приоритетными в работе являются данные, демонстрирующие различия в структуре генетических ассоциаций в зависимости от времени начала заболеваний, составляющих коморбидность. Так, полиморфные варианты, регулирующие экспрессию гена, кодирующего каталазу, формируют генетическую структуру подверженности коморбидности 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*.

Впервые проведена оценка роли генетических факторов относительно бронхиальной астмы и туберкулеза с точки зрения дистропии, проявляющейся

фенотипической конкуренцией одного патологического состояния относительно другого. К исследованию дистропии применен новый и достаточно информативный комплексный подход, с одной стороны оценивающий возможную роль генов, контролирующих баланс Th1/Th2 лимфоцитов и влияющих на исход заболевания, а с другой стороны, изучены варианты в генах, которые могут контролировать общие для бронхиальной астмы и туберкулеза звенья патогенеза. В результате этого установлено, что по сути, как бронхиальная астма, так и туберкулез являются полярными вариантами одного феномена, связанного с дисфункцией иммунного ответа.

Выводы, представленные в работе Брагиной Е. Ю., сформулированы кратко и информативно, соответствуют поставленным задачам и цели исследования, отражают содержание диссертационной работы, ее основные этапы. Сформулированные основные положения к защите демонстрируют новизну полученных результатов.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки) согласно цели, задачам, результатам, полученным в работе, демонстрирующим важное значение выявленных генетических факторов в развитии коморбидности, которые могут отличаться от соответствующих изолированных состояний, что позволяет прогнозировать коморбидное течение исследуемых патологических состояний. Новые данные, включающие особенности ассоциаций полиморфных вариантов генов с аллергическими, сердечно-сосудистыми, инфекционными заболеваниями и их сочетанием, дополняют фундаментальные представления об особенностях патогенетики исследуемых многофакторных болезней с точки зрения концепции синтропных и дистропных болезней.

Выявленные в диссертационной работе различия по генам между группами пациентов, дифференцированных в зависимости от времени начала каждого из заболеваний, составляющих коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни, имеют потенциал для использования в практическом

здравоохранении, а именно позволяют контролировать динамику патологического процесса и оптимизировать терапевтическую тактику в зависимости от индивидуальных генотипических особенностей.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертационной работы

Работа выполнена в лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ. Сформулированная цель исследования и задачи, обозначенные для ее решения, реализованы в полном объеме. Методология исследования понятна и соответствует поставленным задачам. Достоверность научных положений и выводов, изложенных в диссертационной работе, достаточно обоснована использованием современных клинических, молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов, репрезентативностью привлеченных для исследования выборок пациентов и контрольных групп.

Диссертационная работа Е. Ю. Брагиной выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 075-00603-19-00 «Интеграция геномных и эпигеномных подходов в изучении патогенетики коморбидных многофакторных болезней человека» (2013-2021 гг.)). В работе приводятся фрагменты научно-исследовательских работ Российского фонда фундаментальных исследований № 15-04-05852 «Генетические факторы коморбидности многофакторных болезней человека» (2015-2017 гг.), Российского научного фонда № 15-15-00074 «Генетические факторы подверженности различным формам туберкулезной инфекции» (2015-2017 гг.), комплексной программы фундаментальных исследований Сибирского отделения Российской академии наук № 0550-2018-0003 «Реконструкция и анализ генных сетей коморбидных заболеваний» (2018-2020 гг.). Выполненное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 2 от 26.05.2017 г.).

Личный вклад автора

Не вызывает сомнений значительный вклад соискателя в выполнении исследования. Лично автором сформулированы цели и задачи, осуществлен выбор методов исследования, в значительной степени самостоятельно проведена обработка экспериментального и статистического материала. Соискатель лично организовывала все этапы проведения исследования, интерпретировала полученные данные, основные экспериментальные работы проводила самостоятельно. Публикации, включая статьи и тезисы, по теме диссертационной работы подготовлены с личным участием и определяющим вкладом автора.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 346 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 30 рисунками. Список используемой литературы содержит 657 ссылок, 32 % которых опубликовано, начиная с 2018 года и по настоящее время.

Работа состоит из введения, пяти глав (обзор литературы и четыре главы с собственными результатами исследования и их обсуждением), заключения, содержит выводы, список сокращений, список литературы и приложения. Во введении обоснованы актуальность темы исследования, представлена степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, отмечена степень достоверности и апробация результатов, уточняется личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» представлен широкий исторический экскурс по терминологии и концептуальным взглядам, в том числе отечественных научных школ И. В. Давыдовского, А. Д. Сперанского, С. Н. Давиденкова и других ученых прошлых лет, на феномен сочетания болезней, обозначена проблема классификации вариантов сочетаний, систематизирована информация об известных молекулярных причинах их развития. Изложен детализированный

фактический материал, включающий подробные обоснования и гипотезы, лежащие в основе современных представлений по направлению диссертационной работы на примере болезней, составляющих так называемый «атопический марш» и синтропии «бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания», что в полной мере отражает состояние проблемы, а также актуальность и целесообразность выполнения исследования.

Материалы и методы исследования включены в каждую из четырех глав, посвященных **результатам и обсуждению полученных данных**. Представленный в работе материал хорошо охарактеризован и создает цельное представление об анализируемых данных, выборках пациентов, а также контроля к ним. Детально описаны используемые биоинформатические и статистические методы. Фактические данные изложены детально, большая часть результатов представлена в виде таблиц, как в тексте диссертации, так и в приложении.

Во второй главе диссертационного исследования охарактеризованы молекулярно-генетические взаимодействия в ассоциативных сетях широко распространенных заболеваний, включая психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, расстройства питания и заболевания метаболической системы, заболевания дыхательных путей, заболевания пищеварительной системы, заболевания кожи и соединительной ткани, патологические состояния, признаки и симптомы, заболевания эндокринной системы. **Третья глава** посвящена поиску генов, ассоциированных с синтропией аллергических заболеваний. Достаточно подробно **в четвертой главе** охарактеризована наследственная компонента синтропии «бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания». **Пятая глава** посвящена исследованию дистропии «бронхиальная астма и туберкулез». В каждой главе приводится подробный анализ и обобщение полученных результатов с позиции концепции болезней синтропий и дистропий, для обсуждения которых активно привлекаются данные литературы, обозначено «герменевтическое поле» основных концепций и взглядов феномена сочетания болезней.

В разделе «Заключение» соискатель обобщает полученные данные о генетической компоненте изученных многофакторных заболеваний и их коморбидных состояний, дает оценку фенотипических проявлений относительно

общих и специфических генов, ассоциированных с ними. Сформулированные выводы основаны на результатах диссертационного исследования и отражают полное решение поставленных задач.

Автореферат докторской диссертации Брагиной Е.Ю. представляет собой понятное и последовательное изложение ключевых аспектов исследования, полностью соответствует диссертации, содержит основные разделы диссертационной работы. Текст диссертации и автореферата Брагиной Е.Ю. оформлены в соответствии с требованиями ВАК (ГОСТ Р.7.0.11-2011).

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной работы

Полученные в настоящем исследовании результаты, установившие особенности молекулярно-генетического профиля пациентов с разными вариантами сочетания различающихся по патогенезу заболеваний, могут быть полезны для решения дальнейших практических задач, направленных на своевременную раннюю профилактику взаимосвязанных заболеваний.

Основные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в обучении студентов кафедр медицинского и биологического профиля, а также включены в учебный процесс подготовки кадров высшей квалификации по специальностям «Лабораторная генетика» и «Генетика».

Полнота изложения диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертационного исследования полностью опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях. Материалы диссертации представлены в 51 печатной работе соискателя, в том числе 23 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ (РИНЦ/WOS/Scopus) для соискателей ученой степени доктора медицинских наук 2 статьи – в сборниках статей, входящих в РИНЦ. Основные результаты диссертационного исследования обсуждены на конференциях и конгрессах международного и всероссийского уровня, на которых представлено 26 тезисов региональных, всероссийских и международных конференций.

Общие замечания по диссертационной работе

К диссертации и автореферату есть пару замечаний, что ни коем образом не влияет на содержание и научную ценность результатов исследования.

Замечания: 1. Как в диссертации, так и в автореферате отсутствуют практические рекомендации. 2. При прочтении текста диссертации и автореферата возникли несущественные замечания по оформлению. Некоторые таблицы (например, таблица 5) можно было бы привести в Приложении. На рисунке 5В) в автореферате диссертации аббревиатура исследуемой сочетанной формы бронхиальной астмы и артериальной гипертензии (ВА_ Нурер/Нур) сдвинута часть подписи.

Также в процессе прочтения диссертаций возникли вопросы, больше касающихся дальнейших перспектив изучения данного направления. Вопросы: 1. На Ваш взгляд, может ли вирусная инфекция внести коррективы в рассматриваемую в работе дистропию между бронхиальной астмой и туберкулезом?

2. По Вашему мнению, каковы дальнейшие перспективы исследования генетической компоненты синтропных и дистропных заболеваний?

Заключение

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 присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Брагиной Елены Юрьевны «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 семинаре лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», протокол № 2 от 16.12.2024 года

Заместитель директора по научно-клинической работе,
Заведующая лабораторией генетической эпидемиологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Рена Абульfazовна Зинченко

24.12.2024 г.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»).

Почтовый адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Телефон: +7 (499) 612-86-07

+7 (499) 612-00-37

Веб-сайт: <https://med-gen.ru/>

E-mail: mgnc@med-gen.ru

Пподпись Зинченко Р.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»,
кандидат медицинских наук



Екатерина Сергеевна Воронина