

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

Уразовой Ольги Ивановны

о 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

Актуальность избранной темы. Многофакторные болезни (МФЗ) находятся в центре внимания исследователей на протяжении многих лет, однако многие вопросы, касающиеся их этиологии, патогенеза и саногенеза, по-прежнему, остаются невыясненными. Известно, что в формировании МФЗ имеет значение сочетание предрасполагающих (организменных, в том числе генетических) и способствующих (внешних, или средовых) факторов. Между тем, их вклад в возникновение и развитие МФЗ является неравнозначным и вариабельным, что обуславливает разнообразие фенотипических проявлений болезни. Во многом это определяется также преобладанием в структуре патологии коморбидных состояний, что затрудняет диагностику, лечение, прогнозирование и профилактику основного заболевания, его осложнений и сопутствующих болезней. Тем не менее, достижения в области геномных исследований позволяют полагать, что в качестве основной причины разных фенотипических ассоциаций могут выступать генетические факторы, приводящие к развитию коморбидности. Однако при объяснении причин возникновения множественных заболеваний возникают сложности, связанные, с одной стороны, со все еще существующей ограниченностью знаний о генах, лежащих в основе МФЗ, с другой стороны – с трудностями понимания влияния генетических факторов на развитие определенных сочетаний или антагонизм отдельных болезней и патологических состояний.

Основываясь на изложенном, диссертационная работа Е.Ю. Брагиной, целью которой явилось исследование феномо-геномных отношений в развитии многофакторных синтропных и дистропных болезней,

представляется актуальной.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (тема № 075-00603-19-00 «Интеграция геномных и эпигеномных подходов в изучении патогенетики коморбидных многофакторных болезней человека» (2013-2021 гг.)), грантов российских научных фондов – РФФИ (№ 15-04-05852 «Генетические факторы коморбидности многофакторных болезней человека» (2015-2017 гг.)) и РНФ (№ 15-15-00074 «Генетические факторы подверженности различным формам туберкулезной инфекции (2015-2017 гг.)), комплексной программы фундаментальных исследований Сибирского отделения РАН (№ 0550-2018-0003 «Реконструкция и анализ генных сетей коморбидных заболеваний» по проекту «Реконструкция, компьютерный анализ и моделирование структурно-функциональной организации биомедицински значимых генных сетей» (2018-2020 гг.)), что подтверждает как ее актуальность, так и востребованность для науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Все разделы работы, включая описание объекта, методов и результатов исследования, изложены в полной и доступной форме, достаточной для понимания, анализа и оценки работы.

Положения, выносимые на защиту, и основные выводы диссертационной работы обоснованы. Новые данные, полученные в работе, согласованы с известными теоретическими положениями о феномо-геномных отношениях между заболеваниями и подтверждены результатами статистического анализа. Достигнутые результаты основываются на большом фактическом материале о генах, ассоциированных с 22 болезнями/патологическими состояниями, а также выборках, включая пациентов с разными фенотипами бронхиальной астмы, различающимися по спектру коморбидности, туберкулезом (преимущественно, легких), а также здоровых индивидов относительно рассматриваемых в работе болезней. Для функциональной оценки ряда ассоциированных с бронхиальной астмой и туберкулезом полиморфных вариантов генов, которые могут влиять на

развитие обоих заболеваний, использовалась отдельная выборка практически здоровых индивидов.

Достоверность и новизна полученных результатов, их значимость для науки и практики. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала, логичностью дизайна диссертационной работы, использованием высокоинформативных, адекватных цели и задачам методов исследования и критериев для статистического анализа. Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывают.

Использование в работе современных экспериментальных методов и концептуальных подходов позволило автору установить генетические особенности коморбидных фенотипов в сравнении с их изолированными формами («отдельностями»). Брагиной Е.Ю. впервые выявлены особенности патогенетики коморбидных с бронхиальной астмой патологических состояний, включая болезни аллергического и сердечно-сосудистого спектра. Получены новые знания об общих и специфических генах, связанных с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза. Выявленные особенности генетической структуры коморбидного фенотипа аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит и атопический дерматит, отличающиеся от соответствующих изолированных патологий, относятся к приоритетным результатам исследования. Отдельного внимания заслуживают результаты идентификации синтропных генов, ассоциированных с развитием синтропии бронхиальной астмы с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом (*AL590648.3/BATF3* и *HLA-DQB1*), а также генов синтропии «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь», влияющих на процессы воспаления, окислительного стресса и неоваскуляризации (*ANG/RNASE4*, *LOC105376244/TLR4*, *ABTB2/CAT*). Несмотря на общность некоторых факторов, предрасполагающих к развитию и прогрессированию как бронхиальной астмы, так и гипертонической болезни, впервые определены особенности развития синтропии этих заболеваний с учетом времени манифестации каждого из них в зависимости от генетических вариантов.

Выявленная генетическая специфичность коморбидных фенотипов по

сравнению с формирующими изолированными болезнями предоставляет возможность использования молекулярно-генетической информации для фенотипирования групп населения с целью оценки риска развития изолированных или сочетанных патологических состояний. Анализ особенностей формирования феномена сочетания болезней имеет первостепенную практическую значимость ввиду широкой распространенности и социальной значимости изученных форм патологии.

Работа имеет, прежде всего, важное теоретическое значение, содержит новые фундаментальные знания о ключевых факторах развития бронхиальной астмы и ее коморбидных состояний. Кроме того, оценка участия генов в формировании взаимоотношений между болезнями, их приоритизация, в том числе генов, являющихся мишенями лекарственных средств, использующихся, в частности, для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, решает задачи трансляционной геномики, повышая потенциал полученных фундаментальных знаний для диагностики и лечения заболеваний.

Результаты диссертационной работы Е.Ю. Брагиной неоднократно докладывались на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях и опубликованы в 51 научной работе, из них 23 статьи – в профильных научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и индексируемых в международных библиографических базах данных, 2 статьи – в сборниках статей, входящих в РИНЦ, 26 тезисов – в материалах региональных, всероссийских и международных конференций.

Работа выполнена в лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ (зав. лабораторией – доктор мед. наук М.С. Назаренко). Все экспериментальные работы проведены на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ (руководитель – канд. мед. наук Н. А. Скрыбин). Исследование выполнено с использованием ресурсов коллекции «Биобанк населения Северной Евразии» научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ (руководитель – доктор биол. наук В.Н. Харьков).

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 2 от 26.05.2017 г.).

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс и используются при подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Лабораторная генетика» и «Генетика».

В целом, оценивая работу Е.Ю. Брагиной, необходимо отметить, что диссертация полностью раскрывает сформулированные соискателем цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав по отдельным разделам работы с описанием материала и методов исследования, полученных результатов и их обсуждением, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы (включая использованные интернет-ресурсы), приложений (А-Д). Работа наглядно иллюстрирована 43 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель содержит 657 источников, из них 85 отечественных и 552 зарубежных авторов.

Автореферат диссертации включает 40 страниц текста с иллюстрациями и соответствует содержанию основных разделов диссертационной работы, оформлен в соответствии с актуальными требованиями.

Соискатель принимала непосредственное участие в постановке научной проблемы, выборе методов и организации всех этапов исследования, проведении экспериментальных работ, обработке полученных данных, их анализе и обсуждении, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата не имею.

В процессе оппонирования к соискателю возникли следующие вопросы:

1. Что Вы понимаете под «позитивной регуляцией иммунного эффекторного процесса», выделяя его среди других вариантов «общей

функциональной компетенции генов» – сигнального пути цитокинов, IL-23-опосредованного сигналинга?

2. Томская область, как известно, является одним из неблагополучных регионов по распространенности описторхоза в связи с высокой зараженностью рыбы в реках Обь-Иртышского бассейна. Уточните, пожалуйста, обследовались ли пациенты с бронхиальной астмой и туберкулезом на наличие описторхоза? На Ваш взгляд, наличие паразитарной инвазии может влиять на дистропию между этими заболеваниями?
3. Анализировалась ли Вами синтропия между туберкулезом органов дыхания и гипертонической болезнью, учитывая частое их сочетание в клинической практике, а также роль легких в метаболизме медиаторов, влияющих на тонус сосудов и обладающих иммуномодулирующей функцией, и развитие (как и при бронхиальной астме) гипоксии, как одного из факторов артериальной гипертензии? Ввиду этого, чем можно объяснить сочетание с артериальной гипертензией двух дистропных болезней – туберкулеза и бронхиальной астмы?

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области выявления биологических факторов и механизмов сочетания болезней и патологических признаков, имеющее важное значение для развития как медицинской генетики, так и медицинской науки в целом.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований диссертация Брагиной Елены Юрьевны отвечает квалификационным критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О

порядке присуждения ученых степеней» (ред. от 25.01.2024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Брагина Елена Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой патофизиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

24.12.2024 г.



Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (3.3.3. Патологическая физиология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova.oi@ssmu.ru, телефоны: +7(3822)901101, доп. 1742 (раб.), +7(903)9131483 (моб.).