

ОТЗЫВ

официального оппонента,
доктора биологических наук **Глотова Андрея Сергеевича**
на диссертационную работу **Савельевой Ольги Николаевны** на тему
**«Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной
чувствительности к терапии бронхиальной астмы»**,
представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы выполненной работы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний многофакторной природы. В настоящее время до 80% пациентов в России не достигают адекватного уровня лечебного контроля над БА, что в значительной степени определяется влиянием наследственности. За минувшее десятилетие ассоциативные исследования предрасположенности к эффективности лечения БА выявили большое число полиморфных локусов генов, ассоциированных с чувствительностью пациентов с БА к лечению с использованием основных групп лекарственных препаратов. Несмотря на большое количество проводимых фармакогенетических исследований БА с использованием современных подходов, многие вопросы остаются недостаточно изученными. К таким вопросам необходимо отнести исследование молекулярно-генетических аспектов индивидуальной чувствительности к терапии БА у индивидов различного этнического происхождения, а также поиск эпигенетических маркеров риска развития и тяжелого течения заболевания. По-прежнему остается важной задачей разработка алгоритмов по прогнозу риска развития БА и эффективности терапии на основании совокупного вклада генетических вариантов.

Таким образом, несмотря на активно проводимые исследования БА, имеющиеся задел в данных работах в Республике Башкортостан, сохраняется значимость выполнения работ, направленных на более глубокое понимание

патофизиологии БА у индивидов различного происхождения, подчеркивая актуальность диссертационного исследования Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы».

Научная новизна работы

Среди наиболее значимых результатов нужно выделить то, что автором впервые в выборке больных БА и индивидов контрольной группы из РБ проведено комплексное генетическое и эпигенетическое исследование генов, участвующих в метаболизме основных групп препаратов, используемых для лечения БА и ассоциированных с ответом на противоастматическую терапию по данным GWAS. Получены новые данные о влиянии аллельных вариантов генов на предрасположенность к развитию (*CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2*, *AOC1*, *ARG1*, *THRB*, *HRH1*, *CMTR1*, *TBXT*), манифестации БА в детском возрасте (*AOC1*, *ARG2*, *GLCCII*, *CMTR1*, *HNMT*, *ADCYAP1*), тяжелому и среднетяжелому течению заболевания (*ARG2*, *FBXL7*, *ARG1*, *HRH1*, *HNMT*, *ALDH7A1*) у индивидов различной этнической принадлежности. Впервые обнаружен более высокий уровень метилирования промоторного региона гена *HRH1* у больных БА и промоторных областей генов *GLCCII*, *AOC1* у больных с тяжелым и среднетяжелым течением БА по сравнению с контрольной группой индивидов из РБ. Впервые построены модели полигенного риска формирования и тяжелого течения БА с использованием 26-ти полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме основных групп противоастматических препаратов и ассоциированных с ответом на лечение БА.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования имеют большую научно-практическую ценность не только для медицинской генетики, но и для аллергологии, иммунологии и других дисциплин, раскрывая новые патогенетические пути развития бронхиальной астмы. Полученные данные в

последующем могут послужить основой для разработки профилактических мероприятий у индивидов из РБ, включая методы генетического скрининга для индивидуального подбора эффективной терапии. Полученные данные могут быть использованы при обучении специалистов медицинского и биологического профиля.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование Савельевой О.Н. выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов молекулярно-генетического исследования (ПЦР в режиме реального времени, метилчувствительный анализ кривых плавления с высоким разрешением, бисульфитное секвенирование и др.), биоинформатических методов, включающих полигенную оценку риска с использованием пакетов программ RStudio и Plink, и методов статистической обработки данных с использованием пакетов программ Plink, Graphpad Prism, WinPepi. Основные положения и выводы диссертации подтверждаются результатами анализа литературных данных, а также собственных эмпирических данных, полученных диссертантом на репрезентативной выборке пациентов, включающей 561 больного БА и 504 индивида контрольной группы различной этнической принадлежности (русской, татарской, башкирской и смешанной).

Объем фактического материала проведенного исследования достаточен для обоснования основных научных положений. Все выводы и положения, выносимые на защиту, основаны на статистически достоверных результатах. Нет никаких сомнений в научной значимости и практической ценности проведенного комплексного исследования.

По результатам диссертации опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из которых 4 статьи, индексируются в международных базах данных. Результаты исследования апробированы на всероссийских и международных научных конференциях, в том числе Европейской конференции по генетике человека («European Human Genetics Conference», 2020) и международных

конгрессах Европейской академии по аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2020, 2021).

Структура работы

Диссертационная работа изложена на 320 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов. Иллюстративный материал содержит 71 рисунок и 61 таблицу. Список литературы включает 345 источников (277 работ зарубежных и 68 работ отечественных авторов), количество работ последних 5 лет составляет более 50%.

Во **введении** Савельевой О.Н. обозначена актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированные автором задачи исследования адекватны и соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы достаточно широко отражает состояние изучаемой проблемы. Для кандидатской диссертации он написан слишком подробно, включая эпидемиологию и патогенез БА, результаты генетических, фармакогенетических и эпигенетических исследований БА. Материал литературного обзора изложен ясно, структурированно, хорошо иллюстрирован. Из небольших замечаний к данному разделу – при описании характеристик моделей оценки полигенного риска БА в мире не приведены данные (например, AUC), позволяющие понять какова в целом перспективность использования полигенной шкалы рисков для прогноза именно бронхиальной астмы.

Вторая глава посвящена материалам и методам, использованным при выполнении диссертационной работы. Автором представлен дизайн исследования, отражающий основные направления работы.

В третьей главе изложены полученные результаты, которые обсуждаются в сравнении с данными международных и российских исследований. В целом в работе получены данные об ассоциации полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов, с развитием и течением БА; проведен анализ метилирования промоторных областей ряда генов у

больных БА и индивидов контрольной группы; разработана полигенная оценка риска развития и тяжелого течения заболевания у индивидов различной этнической принадлежности из РБ. Обнаружены маркеры повышенного и пониженного риска развития тяжелого и среднетяжелого течения БА у индивидов различной этнической принадлежности. Данная глава проиллюстрирована таблицами и рисунками, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Из небольших замечаний к данному разделу – в разделе не хватает сравнения полученных данных с данными предыдущих работ коллектива.

В **заключении** кратко изложены итоги всей проведенной работы, новизна и практическая ценность полученных результатов. Выводы диссертации научно обоснованы, имеют научную и практическую значимость, соответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний по написанной работе нет.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с п. 25 положения о присуждении ученых степеней.

Общие вопросы и замечания о работе

Существенных недостатков в работе не обнаружено, но имеются отдельные вопросы и замечания:

- 1) Соискатель в своей работе не указал, что он подразумевает под смешанной этнической принадлежностью?
- 2) Почему количество вариантов генов, ассоциированных с БА, при метаанализе оказалось больше, чем в отдельных этнических группах?
- 3) Возможно, автору стоило отдельно привести сравнительную оценку у детей и взрослых пациентов с БА частот аллелей генов, по которым были получены статистически значимые результаты.
- 4) Каким образом объяснить факт того, что с многими признаками были ассоциированы «частые», а не «редкие» аллели?

- 5) На какой этнической группе был проведен анализ метилирования промоторных областей генов?
- 6) Во всех таблицах *аллели* генов следует приводить *курсивом*.
- 7) Оппонент в разделе «благодарности» (стр. 15) не увидел ФИО руководителя соискателя.

Данные вопросы и замечания в целом не противоречат положительной оценке работы и не снижают ее общей научно-практической ценности.

Заключение

Диссертация Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи актуальной задачи, имеющей важное фундаментальное значение для биологической науки в целом и медицинской генетики в частности. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9-11, 13-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Савельева Ольга Николаевна заслуживает присуждения ученой степени по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», доктор биологических наук

Готов Андрей Сергеевич

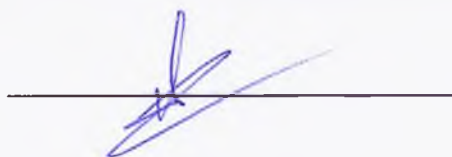
« 23 » 03 2022 г.

Подпись Глотова Андрея Сергеевича заверяю:



Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», к.м.н. Капустин Роман Викторович

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).



Глотов Андрей Сергеевич

« 23 » 03 2022 г.

Сведения об официальном оппоненте:

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Адрес места работы: 199034, Санкт-Петербург, Менделевская линия, д.3

Должность: Руководитель отдела геномной медицины

E-mail: anglotov@mail.ru

Тел: +7 (812) 325-32-20

Сайт организации: <https://ott.ru/>