



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

17.03.2022

№ 0-553

В диссертационный совет 24.1.218.01.
при Федеральном государственном
бюджетном научном учреждении Уфимском
федеральном исследовательском центре
Российской академии наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет») направляет отзыв ведущей организации по диссертационной работе Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Проректор по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
к. физ.-мат. н.




Репников Николай Иванович



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(НИУ «БелГУ»)

17.03.2022

№ 0-553

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
к. физ.-мат. н. Н.И. Репников



_____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Савельевой Ольги Николаевны на тему: «Исследование молекулярно-
генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии
бронхиальной астмы», представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.7. Генетика (биологические науки)**

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание с хроническим течением, в основе которого лежит аллергическое воспаление и высокая чувствительность бронхов по отношению к возбудителям, попадающих из окружающей среды. Высокая заболеваемость, увеличение числа случаев неконтролируемого и тяжелого течения болезни свидетельствуют о том, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой. Актуальность данной работы связана не только с широким распространением БА, но и с важностью решения фундаментальных вопросов, посвященных исследованию вариабельности чувствительности пациентов с БА к лечению, которая в значительной степени определяется влиянием генетических факторов.

В современном мире активно проводятся исследования генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов, и GWAS чувствительности пациентов с БА к лечению. Анализ результатов проведения подобных работ свидетельствует о генетически обусловленной вариабельности ответа пациентов с БА на лечение основными группами лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, антилейкотриеновые и антигистаминные препараты). В практическом отношении ограничением фармакогенетических исследований БА является то, что в большой части случаев результаты плохо воспроизводятся и различаются для представителей различных этнических групп, вследствие чего актуальным является выполнение ассоциативных исследований в отдельных группах индивидов различного происхождения. Другим важным направлением изучения БА является раскрытие эпигенетических механизмов патогенеза заболевания. Исследования, посвященные анализу метилирования ДНК у больных БА, начались более 10 лет назад с применением различных методических подходов, наиболее распространенными из которых стали анализ дифференциального метилирования отдельных генов и полноэпигеномные ассоциативные исследования (EWAS). Изменение статуса метилирования ДНК приводит к дифференциальной экспрессии генов, связанных с цитокинами и факторами транскрипции, и как следствие к различным фенотипическим проявлениям БА.

В настоящее время общепринятым для большинства многофакторных заболеваний, и для БА в частности, считается утверждение о том, что генетическое влияние и уровень генетического риска обусловлены совместным вкладом множества локусов с небольшим эффектом. Использование современных биоинформатических подходов позволяет сконструировать модели полигенного риска развития заболевания или отдельных его фенотипов. В связи с вышеизложенным, актуальным представляется использование данного метода для выявления групп пациентов, подверженных высокому риску развития и тяжелого течения БА.

Таким образом, можно констатировать, что диссертационная работа Савельевой О.Н., посвященная анализу генов, участвующих в метаболизме основных групп препаратов, используемых для лечения БА или ассоциированных с противоастматической терапией по данным GWAS у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из Республики Башкортостан (РБ), несомненно, является актуальным современным исследованием.

Научная новизна исследования

В работе Савельевой О.Н. впервые проведено всестороннее молекулярно-генетическое исследование генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS у больных БА и индивидов контрольной группы из РБ, в аспекте изучения патогенеза данного заболевания и вариабельности индивидуальной чувствительности пациентов с БА к лечению. Установлены этноспецифичные маркеры риска развития и начала БА в детском возрасте, тяжелого и среднетяжелого течения заболевания у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из РБ. При мета-анализе ассоциаций 38-ми исследованных полиморфных вариантов генов выявлены общие маркеры риска развития и особенностей клинического течения БА. Соискателем также обнаружены статистически значимые различия уровней метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *AOC1* и *GLCC11* между больными БА и контрольной группой индивидов из РБ и выявлен низкий уровень метилирования промоторных регионов генов *HRH2* и *ARG2*. Кроме того, в диссертационном исследовании впервые сконструированы модели полигенного риска развития и тяжелого течения заболевания с использованием 26 исследованных полиморфных вариантов генов, обладающие хорошей прогностической ценностью. Савельевой О.Н. проводится сравнение моделей полигенного риска, построенных с использованием данных мета-анализа GWAS исследований БА, относительно моделей, сконструированных для объединенной выборки и групп индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из РБ, что позволяет оценить возможность использования моделей для индивидов различного происхождения. Полученные соискателем данные расширяют фундаментальные знания о патогенезе БА и определяют новые стратегии исследования, в том числе с позиций возможной эпигенетической компоненты предрасположенности.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования существенно дополняют опубликованные ранее данные о генетической предрасположенности к БА и чувствительности пациентов с БА к лечению, имеют большую научно-практическую ценность в области генетики и медицины. Выявленные генетические маркеры могут быть использованы при оценке риска развития и

более тяжелого течения БА, а также оптимизации лечения данного заболевания у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности. Полученные автором результаты могут быть рекомендованы для включения в образовательные программы при подготовке специалистов в области генетики человека, медицинской генетики и других медицинских специальностей.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Савельевой О.Н. выполнена на репрезентативной выборке больных БА и индивидов контрольной группы русской, татарской, башкирской и смешанной этнической принадлежности, включающей 1065 индивидов, проживающих в РБ. Работа проведена на высоком методическом уровне, использован широкий спектр современных молекулярно-генетических, статистических и биоинформатических методов, степень достоверности и воспроизводимости полученных результатов не вызывает сомнения.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Савельевой О.Н. построена по традиционному плану и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения), заключения, выводов, библиографического списка. Список литературы включает 345 источников, среди которых 277 работ зарубежных и 68 работ отечественных авторов, общее число работ последних 5 лет составляет более 50%. В рамках темы диссертации проанализированы библиографические источники до 2022 года включительно. Работа изложена на 320 страницах машинописного текста, содержит 71 рисунок и 61 таблицу.

Во введении Савельевой О.Н. обоснована актуальность темы исследования, поставлены цель и задачи, отмечены новизна, теоретическая и практическая значимость полученных данных. Сформулированные задачи соответствуют цели диссертационного исследования.

В главе «Обзор литературы» достаточно подробно освещены результаты современных исследований в области генетики, эпигенетики и фармакогенетики БА, а также особенности современного лечения заболевания. В конце главы автор приводит обоснование необходимости проведения представленного исследования. Материал изложен ясно, структурировано, хорошо иллюстрирован.

В главе «Материалы и методы» описаны группы исследования, включающие 561 пациента с БА и 504 практически здоровых индивидов без бронхолегочных, аллергических и аутоиммунных заболеваний различной этнической принадлежности, проживающих в РБ. Работа проведена на современном оборудовании с использованием соответствующих задачам методов молекулярно-генетических исследований таких как ПЦР в режиме реального времени, анализ метилчувствительных кривых плавления с высоким разрешением (MS-HRM), бисульфитное секвенирование и др. В отдельных подразделах главы приведено подробное описание каждого из используемых методов. Для обработки полученных данных применены современные статистические и биоинформатические методы. Автором приведена лаконичная схема дизайна исследования, иллюстрирующая основные направления работы.

В третьей главе подробно описаны основные результаты исследования. В первом разделе главы приводятся результаты анализа ассоциаций 38 полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, бета-2-агонистов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов и ассоциированных с противоастматической терапией по данным GWAS с развитием и течением БА. Выявлен ряд этноспецифических маркеров риска развития БА у русских (*FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2*, *AOC1*), татар (*FBXL7*, *ARG1*, *THRB*, *HRH1*) и башкир (*CRHR1*, *SPATS2L*, *CMTR1* и *TBXT*). Обнаружены ассоциации ряда аллельных вариантов генов с началом БА в детском возрасте (*AOC1*, *ARG2*, *GLCC11*, *CMTR1*, *HNMT*, *ADCYAP1*), тяжелым и среднетяжелым течением БА (*ARG2*, *FBXL7*, *ARG1*, *HRH1*, *HNMT*, *ALDH7A1*) у индивидов различной этнической принадлежности. При мета-анализе ассоциаций исследованных полиморфных вариантов генов у индивидов русской, татарской, башкирской и смешанной этнической принадлежности установлены общие маркеры риска развития и более тяжелого течения заболевания. Использование мета-анализа позволяет автору объединить результаты, полученные в отдельных этнических группах и дать обобщающую оценку эффекта, а также увеличивает статистическую мощность исследования. Во втором разделе главы представлены результаты анализа метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, *AOC1* у больных БА и индивидов контрольной группы из РБ, достоверность полученных данных подтверждается результатами бисульфитного секвенирования образцов ДНК с различным уровнем метилирования. Третий раздел главы посвящен анализу исследованных

полиморфных вариантов генов с использованием современных биоинформатических методов. Соискателем получены модели полигенного риска развития БА, начала БА в детском возрасте и тяжелого течения заболевания для индивидов из РБ, обладающие средней и хорошей прогностической ценностью.

В заключении представлены основные результаты диссертационного исследования и подведен общий итог выполненной работы. Выводы основываются на полученных автором данных и логически вытекают из результатов выполненного исследования. Выводы обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам.

Работа в целом производит приятное впечатление, текст написан научным языком, описание результатов и их анализ подробное, разделы логично дополняют друг друга.

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

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из которых 4 статьи, индексируются в международных базах данных. Научные результаты проведенного исследования были представлены на обсуждение научной общественности, в том числе в виде тезисов, стендовых и устных докладов на более 15 всероссийских и международных конференциях.

Общие вопросы и замечания о работе

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

1) с чем связано представление в работе числовых значений показателей отношения шансов, уровня статистической значимости и др. в различном формате – два, три, четыре знака после запятой (таблицы 9, 10, 11 и др.)?

2) учитывались ли изучении ассоциаций какие-либо ковариаты?

3) какие критерии использовались при отборе полиморфных локусов для настоящего исследования?

В целом, данные вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают общей научно-практической ценности исследования, а диссертационная работа Савельевой О.Н. заслуживает положительной оценки.

Заключение

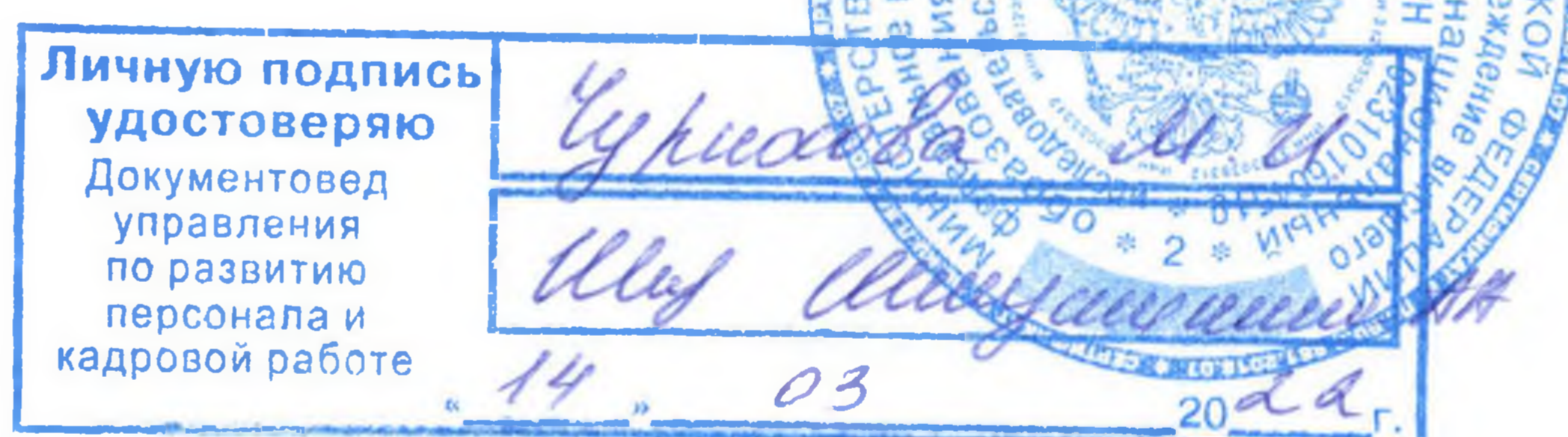
Диссертация Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих важное фундаментальное значение для биологической науки в целом и медицинской генетики в частности. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.) а ее автор Савельева Ольга Николаевна заслуживает присуждения ученой степени по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Диссертационная работа Савельевой О.Н. и отзыв обсуждены на заседании кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 13 от «14» марта 2022 года.

Отзыв составлен заведующим кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктором медицинских наук (специальность 03.02.07 – генетика), профессором Чурносовым Михаилом Ивановичем.

 / Чурносов Михаил Иванович /

14 марта 2022 г.



Сведения о составителе отзыва:

Чурносов Михаил Иванович д.м.н. по специальности 03.02.07. Генетика, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: +7 (4722) 30-12-11, сайт организации: <https://www.bsu.edu.ru>

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru