

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Хаджиевой Марьям Борисовны «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования. Прولاпс тазовых органов (ПТО) - распространенное патологическое состояние, проявляющееся преимущественно среди женщин постменопаузального возраста. ПТО не относится к патологии, непосредственно угрожающей жизни больной, но в силу анатомических связей вызывая функциональную несостоятельность различных органов и систем, приводит к снижению качества жизни, утрате трудоспособности и стойкой социальной дезадаптации, в связи с чем является тяжелой медицинской и социальной проблемой, которая занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Несмотря на широкую распространенность ПТО, истинные патогенетические процессы заболевания до настоящего времени не вполне понятны. Эпидемиологические исследования показывают, что наряду с вагинальными родами и старением, наследственность является важным фактором риска развития заболевания, именно поэтому в последнее время особое внимание ученых всего мира, занимающихся данной проблемой, уделяется изучению генетических аспектов развития ПТО. Таким образом, тема диссертационной работы Хаджиевой М.Б., посвященная изучению генетических факторов развития ПТО, в том числе в комплексе с клиническими факторами является актуальной и может быть полезна для профилактики и лечения данного заболевания.

Основные результаты выполненной работы. В диссертационной работе Марьям Борисовны представлены результаты исследования 37 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, ответственных за организацию и деградацию компонентов соединительной ткани (*FBLN3*, *FBLN5*, *LOXLI*, *COL3A1*, *MMP9*), генов рецепторов эстрогена (*ESR1*) и прогестерона (*PGR*) и отдельных генетических вариантов участков хромосом 4q21, 8q24, 9q21, 9q22, 15q11, 20p13, 21q22. В работе выявлена роль генетической вариабельности генов, контролирующих процессы эластогенеза (*FBLN5* и *LOXLI*) как самостоятельно, так и в сочетании с основными клиническими факторами риска (неоднократными родами, макросомией плода и наличием травм мягких родовых путей), а также подтверждены ранее выявленные ассоциации участка хромосомы 9q21 и гена *COL3A1* с развитием ПТО. Установлена связь гена *FBLN5* с процессами поддержания баланса и синтеза *de novo* в уже поврежденных

или активно обновляющихся тканях мягких родовых путей. Биоинформатический анализ данных из каталога PheWAS выявил связь риска развития пролапса с группой генов, отвечающих за минеральную плотность костной ткани (*WLS*, *SP7*, *MEPE*, *C6ORF10*, *CCDC170*, *SPTBN1*).

Научная новизна. Теоретическая и практическая значимость исследования. В ассоциации с пролапсом тазовых органов впервые были исследованы таргетные полиморфные варианты, обеспечивающие полное покрытие генов *FBLN5*, *LOXL1* и *FBLN3*. Для гена *FBLN5* зарегистрирован рискованный гаплотип, состоящий из 12 аллелей. На примере фибулина-5 впервые показана роль комбинации клинических и генетических факторов риска развития ПТО. Впервые верифицирована на независимой выборке корреляция участка хромосомы 9q21 с развитием тяжелых форм пролапса в семьях европеоидов. Впервые выполнен поиск по каталогу PheWAS полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ПТО.

Полученные результаты могут быть использованы при прогнозировании повышенного риска развития ПТО у женщин любого возраста для последующей разработки комплексных превентивных мер с целью уменьшения риска возникновения ПТО, профилактики прогрессирования заболевания и развития тяжелых форм дисфункции тазового дна. Экспериментальные и биоинформатические подходы, используемые Хаджиевой М.Б. могут быть рекомендованы при выполнении аналогичных ассоциативных исследований.

Общая характеристика диссертационной работы.

Работа выполнена по традиционному плану. Содержание работы изложено на 130 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 17 рисунков и состоит из следующих разделов: список сокращений, введение, обзор литературы, методы исследования, клиническая характеристика пациенток, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список используемой литературы и приложение. Библиография включает 221 источник по 2016 год, в том числе 34 на русском и 172 на английском языках и 15 Интернет-ресурсов.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично. В главе «Обзор литературы» проанализированы данные последних лет по теме исследования. Автором детально описаны эпидемиология ПТО в мире и в России, патогенез, классификация, симптомы и факторы риска развития пролапса, в том числе, генетические факторы. В главе «Методы исследования» представлены используемые автором клинические, молекулярно-генетические и статистические методы.

В главе «Клиническая характеристика пациенток» подробно описаны контрольная и основная группа, критерии включения/исключения участниц, выполнено сравнение по наличию/отсутствию потенциальных факторов риска и сопутствующих пролапсу заболеваний.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из пяти разделов. Результаты изучения полиморфизма генов, вовлеченных в эластогенез, в корреляции с риском развития ПТО представлены в первом разделе. Зарегистрированы рискованные аллели и гаплотипы генов *FBLN5* и *LOXLI* в общей выборке и при стратификации по основным клиническим факторам (неоднократным родам, макросомии плода и наличию/отсутствию травм мягких родовых путей). Зафиксирована корреляция гена *FBLN5* с процессами поддержания баланса и синтеза *de novo* в уже поврежденных или активно обновляющихся тканях мягких родовых путей.

Во втором разделе представлены результаты верификации отдельных SNPs участков хромосом 4q21, 9q22, 15q11, 20p13, 21q22 и 6 SNPs участка хромосомы 9q21, выявленных ранее в полногеномных исследованиях. Подтверждена ассоциация участка хромосомы 9q21 с риском развития пролапса тазовых органов. Впервые показана целесообразность подбора полиморфных вариантов с помощью ресурса RegulomeDB при планировании ассоциативных исследований.

В третьем разделе изучены 4 SNPs генов *COL3A1*, *MMP9*, *ESR1* и *PGR*, ранее выявленные зарубежными авторами в ассоциации с ПТО. По результатам мета-анализа значимую ассоциацию с пролапсом тазовых органов имеет генотип rs1800255-A/A гена *COL3A1*.

В четвертом разделе описан подход, основанный на вторичном анализе данных, полученных из каталога PheWAS. По результатам биоинформатического анализа в развитие ПТО может вносить свой вклад группа из шести генов (*WLS*, *SP7*, *MEPE*, *C6ORF10*, *CCDC170*, *SPTBN1*), связанная по NHGRI GWAS каталогу с минеральной плотностью костной ткани (позвоночник).

В последнем разделе главы «Результаты и обсуждение» Марьям Борисовна обобщает полученные результаты и сопоставляет с литературными данными.

Выводы четко сформулированы и хорошо аргументированы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей, 5 из которых в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки и 8 тезисов научных конференций; получено 2 патента на изобретение.

Диссертационная работа Хаджиевой М.Б. выполнена на высоком научном и методическом уровнях с использованием современных молекулярно-генетических методов, замечаний к работе как по существу, так и по оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Хаджиевой М.Б. на тему: «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов», полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Хаджиева Марьям Борисовна заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Ведущий научный сотрудник кафедры генетики
Биологического факультета
Московского государственного
университета имени М.В.Ломоносова,
Адрес: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
телефон: +7(903)152-00-38, e-mail: klimov_eugeny@mail.ru

Доктор биол. наук, доцент



Климов Евгений Александрович

09.11.2016

Подпись руки д.б.н. Климова Е.А. заверяю,
декан Биологического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова,
академик РАН



М.П. Кирпичников

1/1