



УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр»

д.м.н., чл.-корр. РАН

Куцев Сергей Иванович

08 ноября 2016 года

ОТЗЫВ

Ведущей организации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» на диссертационную работу Хаджиевой Марьям Борисовны на тему «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Хаджиевой Марьям Борисовны посвящена изучению генетических факторов развития одного из самых распространенных гинекологических заболеваний среди женщин пре- и постменопаузального возраста - пролапса тазовых органов (ПТО). ПТО представляет собой опущение и выпадение тазовых органов в результате ослабления связочно-мышечного аппарата. Известно, что ПТО сопровождается функциональными расстройствами смежных органов, такими как недержание мочи, нарушение дефекации, половая дисфункция, что влияет на физическое и психоэмоциональное состояние и приводит к снижению качества жизни женщины. Однако пролапс тазовых органов не только осложняет жизнь женщин, но и является тяжелой экономической нагрузкой на систему здравоохранения, так как по сей день хирургическое вмешательство остается самым распространенным и эффективным методом лечения данного заболевания, при этом до 30% женщин, перенесших хирургическое лечение, нуждаются в повторной операции в связи с развитием рецидива пролапса. ПТО крайне интересен для генетических исследований, так как для него можно выделить небольшое количество «причинных генов», в частности гены, участвующие в синтезе и деградации компонентов соединительной ткани влагалища, а также гены рецепторов эстрогенов и

прогестерона. Актуальность работы, выполненной Хаджиевой М.Б., не вызывает сомнений, так как изучение генетических факторов и их взаимодействия с клиническими факторами может быть полезно для обоснования методов профилактики прогрессирующего пролапса тазовых органов, а в перспективе и для его лечения.

Научная новизна и значимость работы. Хаджиевой М.Б. были изучены 37 однонуклеотидных полиморфных вариантов в группе из 292 здоровых женщин и 210 пациенток с пролапсом тазовых органов, в том числе впервые были исследованы в ассоциации с ПТО таргетные полиморфные варианты, обеспечивающие полное покрытие генов *FBLN5*, *LOXL1* и *FBLN3*. Для гена *FBLN5* был зарегистрирован рисковый гаплотип, состоящий из 12 аллелей. На примере гена *FBLN5* впервые показана роль комбинации клинических (неоднократные роды, макросомия плода, травмы мягких родовых путей) и генетических факторов риска развития ПТО. Впервые верифицирована на независимой выборке корреляция участка хромосомы 9q21 с развитием тяжелых форм пролапса в семьях европеоидов. Интересным оказался подход, основанный на поиске по каталогу PheWAS полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ПТО. Биоинформатическими методами показана перспективность изучения роли вариабельности групп генов, не относящихся к традиционно изучаемым в связи с данным заболеванием генам.

Генетический статус, определяемый носительством выявленных в работе Марьям Борисовны рискованных аллелей и гаплотипов гена *FBLN5* и *LOXL1*, в том числе и в комбинации с клиническими факторами может быть применен при прогнозировании повышенного риска развития ПТО у женщин любого возраста для последующей разработки комплексных превентивных мер с целью уменьшения риска формирования ПТО, замедления прогрессирующего заболевания и развития тяжелых форм дисфункции тазового дна. Экспериментальные и биоинформатические подходы, используемые в данной работе, могут быть рекомендованы при выполнении аналогичных ассоциативных исследований.

Структура диссертационной работы. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 17 рисунков. Диссертация состоит из следующих разделов: «Список сокращений», «Введение», «Обзор литературы», «Методы исследования», «Клиническая характеристика пациенток», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список цитируемой литературы» и «Приложения». Библиография включает 221 источник, в том числе 34 на русском и 172 на английском языках и 15 Интернет-ресурсов.

Оценка содержания диссертации. Во «Введении» автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цели и задачи исследования, новизна, степень обоснованности и значимость полученных результатов. Цели и задачи сформулированы четко и ясно.

Глава «Обзор литературы» состоит из шести разделов, в которых рассматриваются эпидемиология, патогенез, классификация и симптомы пролапса тазовых органов, факторы риска развития ПТО, в том числе и генетические. В одном из разделов пролапс был рассмотрен как один из видов недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Глава написана интересно и отражает современные представления об изучаемой проблеме.

Глава «Методы исследования» содержит описание клинических методов, направленных на оценку общего состояния пациенток и локального статуса заболевания, а также молекулярно-генетических методов для подбора полиморфных вариантов, пробоподготовки, постановки и детекции результатов ПЦР. В данной главе также описаны методы, программы и ресурсы для статистической обработки результатов и биоинформатического анализа. Глава написана подробно и четко.

В главе «Клиническая характеристика пациенток» подробно описаны исследуемые группы женщин, проанализированы показатели предъявляемых жалоб в основной и контрольной группах, выполнено сравнение контрольной и основной групп по наличию/отсутствию потенциальных факторов риска и сопутствующих пролапсу заболеваний.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из пяти разделов. В первом разделе отражены результаты изучения полиморфизма генов, контролирующих процессы эластогенеза в корреляции с риском развития ПТО. Были выявлены рисковые аллели и гаплотипы как в общей выборке, так и в подгруппах с неоднократными родами (≥ 2 родов), макросомией плода (≥ 4000 г) и наличием травм мягких родовых путей. Установлена связь 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 на независимой российской выборке женщин 12 генетических вариантов участков хромосом 4q21, 9q22, 15q11, 20p13, 21q22, 9q21, выявленных ранее в двух полногеномных исследованиях. Подтверждена ассоциация участка хромосомы 9q21 с развитием пролапса тазовых органов.

В разделе «Полиморфизм генов *COL3A1*, *MMP9*, *ESR1* и *PGR* и риск развития пролапса тазовых органов. Мета-анализ» отражены результаты исследования 4 SNPs выше указанных генов, ранее выявленных зарубежными авторами в ассоциации с ПТО, из которых при выполнении мета-анализа значимую ассоциацию с пролапсом тазовых органов показал генотип rs1800255-A/A (*COL3A1*).

В четвертом разделе описан алгоритм дополнительного поиска полиморфных вариантов и групп генов, ассоциированных с ПТО, который выполнялся по каталогу PheWAS. Вторичный анализ данных с помощью Интернет-ресурса KOBAS 2.0 выявил группу из шести генов (*WLS*, *SP7*, *MEPE*, *C6ORF10*, *CCDC170*, *SPTBN1*), связанная по NHGRI GWAS каталогу с минеральной плотностью костной ткани (позвоночник). Наиболее выраженный эффект был зарегистрирован для гена *SP7*, ответственного за дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и остификацию костной ткани.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» Хаджиева М.Б. обобщает полученные результаты и сопоставляет с литературными данными.

Выводы отражают полученные в ходе работы результаты, хорошо аргументированы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

В целом диссертационная работа Хаджиевой М.Б. выполнена на высоком научном и методическом уровне, однако имеется несколько замечаний и рекомендаций:

1. В главе «Литературный обзор» автору можно было бы порекомендовать подробно остановиться на изменении уровня экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса в стенке влагалища и в связках в течение всей жизни, в том числе и во время беременности.
2. Интересным было бы рассмотрение корреляции изученных в диссертационной работе полиморфных вариантов с заболеваниями, сопряженными с ПТО, в частности, с недержанием мочи, варикозным расширением вен нижних конечностей, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и др. с целью выявления общих механизмов заболеваний.
3. Для полноты и завершенности данной работы не хватает данных по экспрессии генов *FBLN5*, *FBLN3* и *LOXLI* в связках и/или стенке влагалища в комплексе с изученными полиморфными вариантами соответствующих генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хаджиевой Марьям Борисовны на тему «Генетические ассоциативные исследования риска развития пролапса тазовых органов» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с использованием современных молекулярно-генетических методов.

Автореферат полностью отражает материалы диссертации.

Диссертационная работа Хаджиевой Марьям Борисовны соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам диссертант заслуживает присуждение искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Отзыв рассмотрен и одобрен на межлабораторном семинаре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» (протокол № 9 от 08 ноября 2016 г.).

Заведующий лабораторией эпигенетики

ФГБНУ «МГНЦ»,

д.б.н., доцент

 Стрельников В.В.

Подпись д.б.н. В.В. Стрельникова заверяю

Учёный секретарь

ФГБНУ «МГНЦ»,

к.м.н.



Воронина Е.С.

115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

ФГБНУ «МГНЦ»

Тел. 8 499 6128607

E-mail: mgnc@med-gen.ru