

Отзыв

официального оппонента на диссертацию

Скитченко Ростислава Константиновича

"Влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в рамках
когортных исследований",

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7 - Генетика

Диссертация соискателя степени кандидата биологических наук на тему "Влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в рамках когортных исследований" представляет собой законченное научное исследование, которое посвящено изучению генетических факторов, влияющих на заболеваемость и риски возникновения различных патологий у человека. В своей работе автор актуализирует проблему влияния генетической изменчивости на возникновение заболеваний, уделив особое внимание поискам взаимосвязей между частотным спектром аллелей и рисками различных заболеваний.

Актуальность исследования. В свете развития современных технологий секвенирования геномов и расширения доступа к генетической информации, проблема понимания влияния частотного спектра аллелей на риски заболеваний становится все более актуальной. Несмотря на значительные успехи в медицинской генетике, по-прежнему существуют многочисленные проблемы, связанные с предсказанием риска заболеваний и эффективностью профилактических мер. Таким образом, настоящая работа актуальна в контексте сегодняшнего развития медицинской генетики в сторону персонализированного подхода для оценки рисков заболеваний.

Анализ частотного спектра аллелей может помочь в разработке индивидуализированных стратегий профилактики и лечения различных патологий. К сожалению, в настоящее время данных популяционно-

специфических когортных исследований для российской популяции накоплено очень мало. Результаты исследования автора могут быть использованы для более точного определения молекулярно-генетического диагноза заболеваний у людей, проживающих на Северо-Западе России, и разработки индивидуализированных стратегий их профилактики и лечения.

В диссертационной работе автор подробно исследует явление плейотропии. Понимание влияния плейотропных эффектов на аллель-частотный спектр может быть использовано для разработки более эффективных стратегий предсказания риска заболеваний и персонализированного лечения. Такое исследование автора фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) способствует лучшему пониманию эволюционной и медицинской значимости различных генетических вариаций.

Одним из наиболее существенных достоинств данной диссертации является использование самых современных методов анализа когортных генетических данных и выявления статистически значимых связей между частотным спектром аллелей и рисками заболеваний. Исследовательская методика, использованная в работе, детально описана и аргументирована, что позволяет достичь высокой достоверности и воспроизводимости полученных результатов.

Особое внимание автор уделил интерпретации полученных результатов. В диссертации представлены доказательства влияния частотного спектра аллелей на риски различных заболеваний, что может иметь значение для прогнозирования рисков и предупреждения возникновения этих заболеваний в будущем для конкретных популяций.

Структура диссертации. Диссертация содержит все необходимые разделы: введение, основная часть, состоящая из трех глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение», заключение, список используемых сокращений, список литературы (525 англоязычных

источников) и приложения. Работа представлена на 149 страницах, включает 31 иллюстрацию и 9 таблиц. Материал диссертации Ростислава Константиновича изложен логично и хорошо структурирован.

Во введении автор формулирует актуальность темы исследования и определяет цель и задачи работы. Проблема, на решение которой направлены исследования автора, сформировалась на стыке двух научных направлений – персонализированной медицины и популяционной генетики. Это проблема ранней диагностики заболеваний человека и индивидуального подхода к их профилактике и лечению. Предмет исследований – ДНК-варианты (полиморфизмы) в геномах людей, населяющих различные территории. Основная тема работы – оценить влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в медико-биологических исследованиях. Целью исследования стало описание роли частоты ДНК-вариантов и их взаимодействия в определении риска наследственных заболеваний. Задачи, сформулированные в работе, адекватны поставленным целям.

Обзор литературы, по мнению оппонента, представляет самостоятельную научную ценность как материал лекционных курсов по генетике человека и популяционной генетике. Он написан в классической логике: «история, развитие, перспективы». Автор последовательно излагает основные вехи становления и развития медицинской генетики, подробно описывает методы популяционной генетики. Обзор включает разделы, посвященные геномному проекту человека и методам изучения структуры и функций отдельных генов и целых геномов. Являясь специалистом в области биоинформатической обработки данных секвенирования (экзомного и полногеномного), автор последовательно и логично описывает эти методы, уделяя внимание их преимуществам и недостаткам. Таким образом, в обзоре литературы автор даёт читателю понятную и информативную основу для понимания концепции частотного спектра аллелей и его роли в формировании рисков наследственных заболеваний.

Раздел «Материалы и методы» содержит описание использованных в работе многочисленных методов статистической и биоинформатической обработки данных секвенирования. Раздел хорошо написан и не вызывает сомнений в высокой квалификации автора как специалиста в области генетики и биоинформатической обработки данных анализа ДНК.

Раздел «Результаты и обсуждение» состоит из трех частей (трех исследований), первое из которых посвящено мета-исследованию русской этнической когорты из 694 образцов, собранных из различных независимых клинических проектов, участники которых преимущественно проживали в Северо-Западном регионе России. Автор представляет детальное описание методологии исследования, описывает критерии включения и исключения для составления каждой из когорт, описывает использованные статистические методы. Как результат, им представлен топ значимых редких Менделевских вариантов и соответствующих им моногенных заболеваний. В заключении этой части делается акцент на том, что редкие варианты могут в ряде случаев объяснять моногенные формы полигенных заболеваний.

Вторая часть работы посвящена оценке соотношения фенотипической и генетической информации в популяционных данных UK Biobank. Были проанализированы все наследственные признаки с использованием сводной статистики GWAS из набора данных UK Biobank. Также была проведена оценка распространенности и функциональных последствий различных уровней плейотропии. Автор акцентирует внимание на важности плейотропии, и ее связь с аллельной частотой. В этой части мы узнаем, что наибольшей степенью плейотропности обладают частые варианты, что может свидетельствовать о высокой роли очищающего отбора против редких вариантов.

В третьей, заключительной части, на примере когортного исследования фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) автором собраны крупномасштабные генетические данные первичного ФСГС вместе с когортой контрольных образцов и показано, как дисбаланс аллельных частот между

популяциями может возникать из-за разнонаправленного действия эволюционного отбора и объясняться плейотропностью локуса. Здесь отдельное внимание уделено гену *CR1* и его ассоциации с фенотипом, а также объяснению высокой распространенности патогенного варианта в африканской популяции с точки зрения эволюционного отбора. Важно отметить, что варианты риска ФСГС в гене *CR1* находятся под положительным отбором в африканской популяции.

Таким образом, результаты исследований представлены системно и хорошо аргументированы. Автор анализирует и интерпретирует результаты с учетом плейотропии и влияния аллель-частотного спектра на риски заболеваний. Графики, таблицы и статистические данные четко объясняют дизайн эксперимента, а также демонстрируют полученные результаты, облегчая их понимание.

Заключение диссертации ясно и кратко подводит итоги исследования, то есть содержит основные выводы. В нем автор резюмирует основные результаты, подчеркивает их значимость и перспективы для дальнейших исследований в данной области.

Теоретическая и практическая значимость исследования. С точки зрения теоретической значимости, исследование вносит значительный вклад в понимание влияния частотного спектра аллелей на риски заболеваний. Автор успешно рассматривает и объясняет понятие плейотропии и ее взаимосвязь с аллель-частотным спектром, что расширяет теоретическую основу генетических исследований. Результаты работы автора помогают уточнить представления о генетической изменчивости, эволюции и взаимодействии генетических вариаций с различными фенотипами, включая патологии.

Результаты, полученные в диссертационной работе, имеют несомненное практическое значение. Исследование влияния частотного спектра аллелей на риски заболеваний может быть использовано для разработки более точных

разработки более точных моделей предсказания риска у индивидов. Это позволяет более точно определить генетическую предрасположенность к различным заболеваниям и разработать индивидуализированные стратегии их профилактики, диагностики и лечения. Исследование может также способствовать развитию персонализированных подходов в медицинской генетике, где генетическую информацию можно использовать для определения оптимального подхода к лечению и управлению заболеваниями. Так, например, данные этого исследования уже были использованы для создания базы генетических вариаций Ruseq, а отдельные генетические вариации ранее не были опубликованы в контексте описанных фенотипов.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Диссертация Скитченко Р.К. представляет собой хорошо обоснованное исследование, основанное на надежных научных положениях и достоверных данных.

Ростислав Константинович владеет всеми доступными в настоящее время научными знаниями по теме работы. В диссертации представлены и проанализированы существующие данные о влиянии частотного спектра аллелей на риски заболеваний и плеiotропией. Автор также обращает внимание на методологические аспекты исследования, обеспечивая достоверность полученных результатов.

В ходе собственных исследований автор представляет подробное описание методологии и выбора когортных исследований, что позволяет повторить и воспроизвести его работы. Используемые статистические методы и подходы аргументированы и соответствуют современным стандартам. Анализ результатов проведен систематически и аккуратно, с привлечением графиков, таблиц и статистических данных, что позволяет убедиться в достоверности полученных выводов.

Выводы, сделанные в диссертации, четкие и хорошо обоснованные. Ростислав Константинович аргументирует свои результаты, опираясь на представленные данные, анализируя их с учетом плейотропии и влияния аллель-частотного спектра на риски заболеваний. Все выводы диссертации опубликованы в зарубежных научных журналах и прошли необходимые этапы peer-review, что подтверждает их достоверность и обоснованность.

В целом, диссертация соискателя степени кандидата биологических наук представляет качественное исследование, имеющее как научное, так и практическое значение. Серьезных замечаний к работе соискателя у оппонента нет.

Заключение. Диссертация соискателя степени кандидата биологических наук Ростислава Константиновича Скитченко представляет собой качественное исследование в таких областях науки, как медицинская генетика и популяционная генетика, которое вносит важный вклад в понимание влияния частотного спектра аллелей на риски заболеваний у людей. В целом, автор продемонстрировал глубокое понимание исследуемой темы, аргументированно обосновал свои выводы и представил достоверные результаты. Диссертация имеет теоретическую и практическую значимость, и может служить основой для дальнейших исследований в области медицинской генетики.

Диссертационная работа Ростислава Константиновича Скитченко по актуальности изучаемой проблемы, научной новизне и практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов отвечает требованиям пп.: 9-11 и 13-14 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции постановления Правительства РФ N 335 от 21 апреля 2016 г. "О внесении изменений в

степеней"; и постановлений правительства РФ: N 1024. от 28 августа 2017 г., N 1167 от 1 октября 2018 г., N 426 от 20 марта 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор, Ростислав Константинович Скитченко, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.7. – генетика.

Чекунова Елена Михайловна,
доктор биологических наук старший по
специальности 1.5.7. - генетика; старший
преподаватель кафедры генетики и
биотехнологии СПбГУ (Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный университет».

Место работы, адрес:

Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Университетская наб., д. 7–9.

Электронный адрес: e.chekunova@spbu.ru;

Телефон: +7 952376800035

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ СПбГУ
Н. К. КОРЕЛЬСКАЯ

28.02.2024.

