

**Утверждаю**

Директор

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный

исследовательский

медицинский центр

Российской академии наук»

доктор биологических наук,

профессор, академик РАН

В.А. Степанов



20 февраля 2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертации**

**Скитченко Ростислава Константиновича**

**на тему «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**

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Скитченко Р.К. посвящена изучению свойств частотного спектра аллелей и кросс-популяционных рисков наследственных заболеваний с последующим выявлением антагонистической взаимосвязи признаков.

Расшифровка генетической структуры менделевских и многофакторных заболеваний является одной из центральных проблем генетики человека и медицинской генетики, поскольку способствует пониманию этиологии и патогенеза заболевания, являясь основой для его диагностики, прогноза и лечения. Согласно современным представлениям, как менделевские, так и многофакторные заболевания, имеют сложную генетическую структуру,

представленную широким спектром вариантов, которые различаются по происхождению, встречаются в популяции с различной частотой и вносят разные по своей силе эффекты в риск заболевания у индивидов. Однако, несмотря на большое количество имеющейся информации, касающейся выявленных ассоциаций генетических вариантов с патологией, а также функциональной аннотации данных вариантов, нет цельного представления о количестве, частоте, спектре и эффектах генетических вариантов в структуре подверженности как отдельных, так и коморбидных заболеваний в различных этнических группах мира.

Таким образом, актуальность проведения исследований, направленных на анализ связи генетических вариантов с одним или несколькими заболеваниями различной природы на примере конкретных когортных исследований не вызывает сомнений. Сформулированные автором задачи исследования в полной мере отражают пути достижения поставленной цели.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

В результате выполнения диссертационного исследования впервые охарактеризован спектр и частота генетических вариантов, обуславливающих аутосомно-рецессивные заболевания у жителей Северо-Западного региона РФ. Убедительно показана большая степень плейотропии частых генетических вариантов, оцененная на основе их ассоциации со сложными фенотипами на примере данных когорты индивидов из биобанка Великобритании. Выявлены различия в частоте и связи вариантов гена *CR1* с целым рядом сложных фенотипов (фокальный сегментарный гломерулосклероз, желчнокаменная болезнь, злокачественные заболевания и др.) в африканской и европейской популяциях.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**



Высокий методический уровень проведенных исследований и достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативными выборками, использованными современными и адекватными статистическими методами, репликацией результатов с использованием независимых когорт, наличием публикаций в высокорейтинговых международных журналах и представлением материала на научных мероприятиях высокого уровня.

### **Научно-практическая ценность диссертации**

Результаты исследования расширяют понимание генетической структуры менделевских и многофакторных заболеваний. В результате выполнения работы идентифицированы новые и определены наиболее частые патогенные варианты в генах аутосомно-рецессивных заболеваний у жителей Северо-Западного региона РФ. Полученные результаты позволили разработать первую открытую базу данных генетических вариантов для РФ - RuSeq. Таким образом, генетические варианты могут быть ранжированы по их частоте, что является важным для диагностики менделевских заболеваний, а также позволит более качественно выбирать оптимальную персонализированную тактику ведения для пациента и проводить медико-генетическое консультирование в семье.

Показанная плейотропия частых генетических вариантов в отношении сложных патологических фенотипов, а также важность проведения стратификации популяции в зависимости от этнического происхождения индивидов в ходе ассоциативных исследований может быть впоследствии учтено для расчета полигенных рисков развития как отдельных, так и коморбидных многофакторных заболеваний.

### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Впервые проведено комплексное исследование по анализу связи генетических вариантов с менделевскими и многофакторными заболеваниями на

примере конкретных когортных исследований. Определены особенности частоты и спектра вариантов генов аутосомно-рецессивных заболеваний у жителей Северо-Западного региона РФ по сравнению с европейской популяцией, выявлены наиболее частые патогенные варианты для таких патологий как фенилкетонурия, дефицит VII фактора свертывания, тирозиназ-отрицательный альбинизм и др.

Установлена большая степень плейотропии частых генетических вариантов в отношении сложнаследуемых признаков и многофакторных заболеваний в когорте индивидов из биобанка Великобритании. Выявлено различие в частоте и связи вариантов гена *CR1* с риском развития целого ряда многофакторных заболеваний в африканской и европейской популяциях.

### **Общая характеристика работы, ее структура и содержание**

Представленная работа оформлена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, выводов, списка литературы и приложения. Работа представлена на 157 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 31 иллюстрацию. Список литературы включает в себя 552 иностранных источника.

Во введении рассматривается актуальность проблемы, ее новизна и практическая значимость работы. Литературный обзор выполнен с привлечением большого количества источников.

Материалы и методы описаны достаточно подробно. Представлены репрезентативные выборки индивидов (жители Северо-Западного региона РФ и пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом), а также полученные наборы данных обобщающей статистики GWAS в отношении многофакторных заболеваний из биобанка Великобритании. В работе приведены использованные методы генетико-статистического анализа, основанные на применении современных алгоритмов и компьютерных программ, которые полностью адекватны дизайну исследования и соответствуют его целям и задачам.



В первом подразделе главы «Результатов и обсуждения» показано, что имеется специфичность распределения частот и спектра аллелей генетических вариантов аутосомно-рецессивных заболеваний в когорте жителей Северо-Западного региона РФ по сравнению с европейской популяцией. Во втором подразделе продемонстрировано, что плейотропия наиболее более характерна для частых генетических вариантов, ассоциированных с многофакторными заболеваниями на примере данных когорты индивидов из биобанка Великобритании. В третьем подразделе установлена ассоциация миссенс-варианта rs17047661 (p.Arg2051Gly) гена *CR1* с риском развития фокального сегментарного гломерулосклероза у африканцев. Однако, как было показано ранее, данная замена имеет протективный эффект в отношении осложненного течения малярии с поражением головного мозга в популяциях Африки (PMID: 29690995). В связи с этим, в африканской популяции данный вариант подвержен положительному отбору и зарегистрирован с высокой частотой (MAF gnomad v4.0 = 0,61), а для европейцев он является редким (MAF gnomad v4.0 = 0,002). Дополнительно в третьем подразделе диссертант выявил ассоциацию вариантов гена *CR1* с целым рядом фенотипов (желчнокаменная болезнь, злокачественные заболевания и др.) в когорте индивидов из биобанка Великобритании.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационном исследовании результаты также могут быть использованы для оптимизации медико-генетической помощи населению в медико-генетических консультациях РФ. Результаты исследования, теоретические положения и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Скитченко Р.К. могут быть использованы в образовательном процессе в биологических и медицинских ВУЗах, а также на кафедрах последипломного образования специалистов при преподавании генетики и медицинской генетики и при выполнении научно-исследовательских работ аналогичной направленности.

Автореферат в целом соответствует диссертации и отражает основные этапы работы, выводы и результаты. Полученные результаты наглядно оформлены в виде графиков и таблиц.

По теме диссертации опубликовано 4 работы в журналах, реферируемых в базах Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК МОН РФ. Промежуточные этапы обсуждались на научных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

### **Замечания и вопросы по работе**

1. Обзор литературы занимает достаточно большой объем диссертации, однако он не сконцентрирован на вопросах, которые обсуждаются в собственно тексте диссертации – моногенные и многофакторные заболевания, редкие и частые варианты, понятие плейотропии и ее видов.
2. Несмотря на то, что основные работы по обсуждаемым проблемам (например, PMID: 23752797, PMID: 33608517, PMID: 31427789, PMID: 29093210) приведены в обзоре литературы, в диссертации практически нет обсуждения собственных результатов и понимания их вклада в контексте уже существующих знаний (в большей степени это касается 1й и 2й задач). Более того, в Российской Федерации есть научные группы, которые рассматривают проблему плейотропии генетических вариантов и их связь с заболеваниями многофакторной природы (например, PMID: 36923482).
3. Первая задача исследования сформулирована «оценить частотный спектр аллелей связанных с носительством аутосомно-доминантных наследственных заболеваний у жителей Северо-Западного региона Российской Федерации» и первый вывод «В результате оценки частотного спектра аллелей, связанных с носительством аутосомно-доминантных наследственных заболеваний у жителей Северо-Западного региона Российской Федерации было выяснено...». Однако в тексте диссертации в разделе «Результаты и обсуждение» идет речь о



частоте носительства генетических вариантов аутосомно-рецессивных заболеваний.

4. Вторая задача звучит как «выявить генетические локусы с аллелями низкой и высокой популяционной частоты, ответственные за систематическое проявление множественных ассоциаций сразу с несколькими сложными признаками с использованием когорты из UK Biobank». Однако 2й вывод «На примере когорты UK Biobank было показано, что для локусов с множественной фенотипической ассоциацией характерно повышенное число частых аллелей, что может быть объяснено давлением очищающего отбора» и текст диссертации ее не раскрывают. Например, в тексте диссертации нет раздела по функциональной аннотации вариантов, ассоциированных со сложными признаками. А в работе обсуждается, что причинами меньшей плейотропии редких вариантов может быть меньшая статистическая мощность для ассоциативных исследований, а частые варианты могут быть сцеплены между собой, что является причиной их ложноположительных ассоциаций с фенотипами. Непонятно почему в текст и вывод не взяты основные результаты статьи диссертанта по теме исследования Shikov, A.E., Skitchenko, R.K., Predeus, A.V. et al. Phenome-wide functional dissection of pleiotropic effects highlights key molecular pathways for human complex traits. *Sci Rep* 10, 1037 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58040-4>

5. Третья задача «исследовать кросс-популяционные риски наследственных заболеваний, связанные с носительством определенных аллелей..» решается на объекте фокальный сегментарный гломерулосклероз, которое является многофакторным генетически гетерогенным заболеванием. Термин «наследственные заболевания» обычно используется в отношении менделевских (моногенных) заболеваний.

6. В работе обсуждается, что дисбаланс частот аллелей в различных популяциях может быть связан с действием плейотропии. Однако, как было показано ранее, дисбаланс частот аллелей rs17047661 гена *CRI* у европейцев и африканцев связан с действием положительного отбора в отношении малярии, что

привело к высокой частоте этого варианта в африканской когорте (PMID: 36626386, PMID: 25458997). Установленные в работе ассоциации различных вариантов гена *CR1* с целым рядом фенотипов (желчнокаменная болезнь, злокачественные заболевания и др.) в когорте индивидов из биобанка Великобритании никак не обсуждаются в тексте (остается непонятным какие именно генетические варианты связаны с данными признаками и какая у них направленность эффекта в отношении фенотипа). Для доказательств плейотропного действия гена в отношении патологии нужны функциональные молекулярно-генетические исследования.

7. В целом по тексту есть опечатки, небрежность оформления и стилистические неточности, особенно это касается применения терминов. Для моногенных заболеваний не используется термин «наиболее распространенные аллели риска аутосомно-рецессивных заболеваний», а «аллели (патогенных/условно патогенных, VUS) вариантов, регистрируемых с высокой частотой в популяции... или аллели мажорных генетических вариантов». Термин «аллель» применяется то в мужском, то в женском роде. Некорректное выражение «российская популяция, проживающая на северо-западе России», лучше «популяция Северо-Западного региона РФ». Нет проблемы «отсутствующей наследственности», но есть «скрытая наследуемость (missing heritability)» и т.д. Названия генов и вариантов должны быть приведены согласно существующей номенклатуре - PMID: 32747822.

Сформулированные вопросы не снижают научно-практическую ценность диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Скитченко Р.К. на тему «Влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в рамках когортных исследований» является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научной задачи – характеристика частоты и спектра генетических



вариантов менделевских и многофакторных заболеваний, имеющей существенное значение для генетики и медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Скитченко Р.К. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

Отзыв ведущей организации заслушан на внутрिलाбораторном семинаре лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», (протокол № 15 от «19» февраля 2024 года).

Руководитель лаборатории популяционной генетики  
Научно-исследовательского института медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», доктор медицинских наук

Назаренко Мария Сергеевна М.С. «20» февраля 2024 года  
*подпись* *дата*

Личную подпись доктора медицинских наук  
Назаренко Марии Сергеевны заверяю  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук», кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна



*[Handwritten signature]*

подпись

«20» февраля 2024 года  
дата

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики (634050, Россия, г. Томск, Набережная реки Ушайки, дом 10).

Телефон: +7 (3822) 51-22-28;

Сайт: [www.tnimc.ru](http://www.tnimc.ru)

e-mail: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru)