

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Скитченко Ростислава Константиновича на тему: «Влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в рамках когортных исследований» по специальности 1.5.7. – генетика (биологические науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Скитченко Р.К. направлена на изучение роли влияния частоты генетических ДНК-вариантов и их взаимодействия в определении риска наследственных заболеваний на примере влияния генетических вариантов на риск развития фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Также в рамках исследования проведен анализ частот патогенных аллелей для популяции северо-западе России. Автором работы проведена биоинформатическая и статистическая обработка геномных и экзомных данных, включая ассоциативный анализ, анализ HLA гаплотипов, а также работа по интерпретации полученных результатов. Результаты работы представлены на престижных научных конференциях и опубликованы в четырех статьях, индексируемых в Scopus и WoS.

Диссертация представлена на 157 страницах, работа содержит 31 рисунок и 8 таблиц. Структура диссертации состоит из трех основных глав, а также введения, заключения, списка используемых сокращений, списка литературы и приложения. Количество наименований цитируемой литературы насчитывает 552 источника.

Глава 1 представляет собой литературный обзор, в который входит краткий взгляд на ретроспективу развития медицинской генетики за последний век, а также на аспекты, использующиеся в данной диссертации, например, на ассоциативные исследования сложных признаков человека.

Глава 2 предоставляет возможность ознакомиться с материалами и методами, используемыми в данной работе.

Глава 3 непосредственно описывает процесс проведения текущей работы, а также полученные и сформулированные на ее основе результаты и выводы.

В работе проведено метаисследование экзоменов 694 жителей северо-западного региона России, имеющих различные клинические проявления заболеваний, а также контрольную группу. Помимо российской популяции проведен анализ данных когорты пациентов с Фокальный сегментарный гломерулосклерозом (ФСГС) и контрольной выборки, которая содержала генетическую информацию о 499 случаях и 10 557 контролей. В исследовании рассмотрены одиночные точечные мутации и небольшие инсерции и делеции и проведен глубокий и всесторонний анализ генетических данных с применением методов статистики и биоинформатики.

Автором проведено сравнение спектра генетических ДНК-вариантов с данными dbSNP и оценка распространенности аутосомно-рецессивных аллелей заболеваний на основе ClinVar по сравнению с gnomAD. Автор рассматривает эффекты взаимодействия между редкими и частыми ДНК-вариантами и влияние на риски широкого спектра фенотипов. Ростиславом Константиновичем были проанализированы данные

полногеномных ассоциативных исследований, доступные в открытых источниках для определения плейотропных эффектов генов и объяснения дисбаланса частот аллелей на примере когортного исследования ФСГС.

В исследовании получены новые данные для российской популяции жителей северо-запада России. Впервые показан спектр генетических вариантов российской популяции и охарактеризованы наиболее распространенные аллели риска аутосомно-рецессивных заболеваний. Также новым научным достижением является систематический анализ плейотропных признаков в британском биобанке. Сделан вывод о том, как степень плейотропности зависит от частоты и эффекта генетического ДНК-варианта, а также о том, каким образом конкретный генетический вариант влияет на закрепление патогенных аллелей в популяции. Для ФСГС настоящее исследование является новым наглядным примером того, как определенные локальные особенности эволюционного давления в африканской популяции способны через механизм плейотропии влиять на поддержание высокой популяционной частоты причинной аллели. Что немаловажно, обнаружен новая ассоциация гена CR1 с ФСГС.

Представленное научное исследование основано на обширном анализе разнообразных данных. Результаты работы демонстрируют высокий профессионализм и широкий кругозор автора. В целом диссертация Р.К. Скитченко является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, объединенных общим подходом, обеспечивающим возможность преодоления сложностей анализа геномных и экзомных данных человека.

Однако к работе имеется ряд вопросов и замечаний.

Замечания:

1. Работа содержит незначительное количество опечаток.

2. В главе «Материалы и методы» Не хватает деталей в описании методов, использованных в исследовании:

- Хотелось бы прочитать не обзор методов анализа данных (эту часть можно поместить в первую главу), а увидеть описание конкретных примененных подходов, протоколов, программ и параметров запуска с обоснованием. Эта информация дана в разделе «Результаты и обсуждение», однако не всегда подробно. Например, в описании анализа данных по ФСГС хорошо описан протокол обработки и фильтрации данных (указаны пакеты, использованные пороговые значения для филь рации), чего не сделано для данных по рассмотренной выборке из российской популяции.

- Недостаточно подробно описана российская когорта, геномный анализ которой проводился: как и где она была собрана, критерии включения участников в исследование, количество случаев и контролей и т.п.

3. В главе «Результаты и обсуждение» в таблицах 3, 4 используются сокращения, которые нигде не расшифрованы.

В качестве уточнения, хотелось бы задать следующие вопросы по теме исследования:

- Исследование показало, что часть геномных вариантов, выявленных у жителей северо-запада (около 10%) отсутствует в базе данных GnomAD. Как это согласуется с литературными данными о других популяциях?
- Каковы механизмы, которые обуславливают плейотропный эффект ДНК-вариантов?
- Известно ли, какие механизмы компенсации могут использоваться клетками для снижения отрицательного влияния плейотропных изменений?

Заключение

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования Ростислава Константиновича на тему: «Влияние частотного спектра аллелей на риски заболеваний в рамках когортных исследований». Содержание диссертации полностью соответствует п.п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, ред. от 01.10.2018 г. №1167, ред. от 20.03.2021 г. №426) по специальности 1.5.7 – генетика, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Скитченко Ростислав Константинович, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика

Черняева Екатерина Николаевна _____
 кандидат биологических наук
 Заведующий лабораторией биоинформатики
 Федеральное государственное бюджетное учреждение
 «Центр стратегического планирования и управления
 медико-биологическими рисками здоровью»
 Федерального медико-биологического агентства
 Адрес института:
 Тел.: +7 495 540 61 75
 e-mail: echernyaeva@cspmz.ru

Черняева 29.02.24

Подпись Е.Н. Черняевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ЦСП ФМБА России

Мария Александровна. Водянова _____

Водянова

Подпись заверяю: *Толмоцкий*



Толмоцкий
 29.02.24