

Отзыв
официального оппонента,
доктора биологических наук, доцента Сорокиной Инны Николаевны,
профессора кафедры медико-биологических дисциплин
федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»
на диссертационную работу Ивановой Екатерины Сергеевны на тему:
«Генетические маркеры, ассоциированные с тяжестью течения
коронавирусной инфекции COVID-19»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования.

Пандемия COVID-19 стала одним из самых масштабных вызовов для биомедицинской науки, обнажив фундаментальную проблему вариабельности индивидуальной восприимчивости к инфекционным агентам. Несмотря на то, что клинико-демографические факторы риска (возраст, коморбидность) хорошо изучены, они не могут в полной мере объяснить наблюдаемый спектр клинических проявлений - от бессимптомного носительства до фатальной полиорганной недостаточности. Несмотря на официальное завершение фазы пандемии, SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в человеческой популяции, эволюционируя и порождая новые варианты, каждый из которых обладает измененной вирулентностью и способностью ускользать от иммунного ответа. Это поддерживает сохраняющуюся актуальность проблемы прогнозирования тяжести течения инфекции, особенно в группах с отягощенным преморбидным фоном. Кроме того, нарастающий массив данных о постковидном синдроме указывает на то, что генетически обусловленные особенности острого воспалительного ответа могут определять и долгосрочные метаболические осложнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и
новизна.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, являются обоснованными и доказанными на достаточном фактическом материале, соответствуют поставленной цели и задачам. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа данных обследованных пациентов и результатов выполненных исследований.

Диссертационное исследование основано на методологии ранее выполненных отечественными и зарубежными учеными исследований коронавирусной инфекции COVID-19. В работе использовалась репрезентативная выборка, включающая 217 пациентов, перенесших COVID-19 (113 с легким и 104 с тяжелым течением). В исследование включена оценка вклада полиморфных локусов генов системы цитохромов P450 (*CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP3A4*), иммунного ответа (*IL-6*, *TYK2*) и микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) в развитие тяжёлых форм COVID-19, а также их межгенных взаимодействий. При проведении работы использовались современные методы молекулярно-генетического, биохимического, генетико-статистического и биоинформатического анализа.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые для популяции жителей Ростовской области получены данные о вкладе полиморфных локусов генов системы цитохромов P450, иммунного ответа и микроРНК в развитие тяжелых форм COVID-19. Впервые установлена ассоциация полиморфизма *IL-6* rs1800795 с риском тяжелого течения инфекции для населения Ростовской области, что дополняет представления о роли генетической вариабельности медиаторов воспаления.

Впервые установлена связь полиморфного локуса *CYP3A4* rs2740574 с тяжестью COVID-19, свидетельствующая о возможном участии генетически детерминированных особенностей биотрансформации в патогенезе заболевания.

Наиболее значимым результатом, определяющим новизну работы, является выявление двух моделей межгенных взаимодействий, ассоциированных с риском тяжелого течения COVID-19. Первая модель объединяет четыре полиморфных локуса (*IL-6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746), вторая - три локуса (*TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649). Показано, что соответствующие комбинации генотипов сопровождаются значимым увеличением вероятности неблагоприятного исхода. Выявленные модели могут служить основой для генетической стратификации пациентов по риску развития тяжелых форм COVID-19.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики заключается в том, что полученные в настоящем исследовании результаты углубляют фундаментальные представления о генетических механизмах тяжелого течения COVID-19, демонстрируя, что предрасположенность к заболеванию формируется на основе эпистатических взаимодействий генов иммунного ответа, микроРНК и биотрансформации ксенобиотиков. С практической точки зрения выявленные генетические маркеры и модели межгенных комбинаций могут быть использованы для

стратификации пациентов по риску развития тяжелых форм инфекции, а также для фармакогенетического консультирования при назначении терапии. Созданная и зарегистрированная база данных является ресурсом для разработки прогностических алгоритмов на основе интеграции генетических и клинико-лабораторных параметров. Кроме того, результаты диссертационной работы могут использоваться при чтении лекций и проведении практических занятий в вузах медицинского и биологического профиля (в рамках высшего и постдипломного образования).

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста. Структура работы включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа содержит 42 рисунка и 19 таблиц. Список литературы состоит из 277 библиографических источников, из них 16 – отечественных, 261 – зарубежных.

Во введении представлена актуальность темы диссертации, степень ее разработанности, объект и предмет исследования, цель и задачи, описана научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость настоящего исследования, изложены использованные методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация полученных результатов, сведения о публикациях материалов исследования и личном вкладе автора в работу, структура и объем диссертации и информация о финансовой поддержке настоящего исследования.

Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы, который выполнен на высоком методологическом уровне. Диссертантом представлен подробный анализ отечественных и зарубежных источников литературы по рассматриваемой тематике. Глава состоит из трех подразделов, посвященных эпидемиологии и клинической вариабельности COVID-19; клинико-демографическим и соматическим факторам риска тяжелого течения COVID-19 и генетическим предикторам неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции. Автором не просто систематизированы современные данные об эпидемиологии и клинической вариабельности COVID-19, но и проведен глубокий критический анализ факторов риска тяжелого течения инфекции. Особого внимания заслуживает детальное рассмотрение молекулярных механизмов взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой-хозяином, включая описание результатов CRISPR-скринингов, позволивших идентифицировать новые клеточные факторы, вовлеченные в репликацию вируса (*TMEM41B*, *RAB7A*, *NPC1* и др.). Важно отметить, что соискатель не ограничивается описанием классических иммуногенетических

маркеров, но уделяет значительное внимание роли микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) и системы цитохромов P450, что свидетельствует о широком научном кругозоре и понимании сложной многокомпонентной регуляции воспалительного ответа. В заключительной части обзора автором убедительно обоснована необходимость перехода от анализа отдельных полиморфных локусов к изучению их межгенных взаимодействий.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена общая структура исследования. Особо важно отметить, что рекрутинг пациентов осуществлялся в строго контролируемый период циркуляции исходных, более патогенных вариантов SARS-CoV-2 и до начала массовой вакцинации. Молекулярно-генетический арсенал работы включал генотипирование десяти полиморфных локусов с использованием двух независимых методов - аллель-специфичной ПЦР в реальном времени и рестрикционного анализа, что обеспечивает высокую надежность и воспроизводимость результатов. Статистический блок работы заслуживает отдельной высокой оценки: наряду с классическими методами автором применен алгоритм многомерного снижения размерности, позволяющий выявлять сложные эпистатические взаимодействия между генами, а также многофакторный анализ для интеграции разнородных клинических, лабораторных и генетических данных. В результате были идентифицированы две ведущие факторные оси, отражающие соответственно коморбидную нагрузку и метаболические нарушения, а также показано, что генетические маркеры, хотя и участвуют в общей структуре вариабельности, не являются ее доминирующим компонентом, что подтверждает необходимость комплексного подхода к прогнозированию тяжести COVID-19.

Третья глава содержит результаты собственных исследований автора и их обсуждение. Глава четко изложена и содержит достаточный для удобства восприятия объем иллюстративного материала. Состоит из шести разделов. Структура работы строится на последовательном переходе от описания общей клинической характеристики пациентов через анализ ассоциаций отдельных полиморфных локусов к интегративной оценке их межгенных взаимодействий и, наконец, к многофакторному моделированию. Впервые для популяции Ростовской области получены данные о частотах аллелей и генотипов исследованных локусов, что имеет самостоятельную ценность для популяционной генетики. Принципиально важным достижением является выявление двух моделей межгенных взаимодействий (четырёхлокусной и трёхлокусной), ассоциированных с риском тяжелого течения COVID-19, что убедительно демонстрирует полигенную природу заболевания. Автором не только статистически верифицированы эти модели, но и предложена биологическая интерпретация выявленных взаимодействий,

включая анализ генов-мишеней *miR-146a* и *miR-155* с использованием базы данных HMDD. Результаты многофакторного анализа, интегрирующего клинические, лабораторные и генетические данные, подтверждают, что тяжесть COVID-19 формируется как итог сложного взаимодействия множества факторов, что соответствует современным представлениям о мультифакториальной природе критических состояний.

В заключении обобщены полученные результаты изучения генетических маркеров, ассоциированных с тяжестью течения коронавирусной инфекции. По данным собственных исследований автором представлена интегральная модель факторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, а также обозначены дальнейшие перспективы комплексной оценки отдельных генетических вариантов и их сочетаний при изучении наследственной предрасположенности к тяжёлому течению инфекционных заболеваний.

Выводы логично завершают результаты выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В работе имеются незначительные опечатки (на стр. 71 указано «Ни один из 11 вариантов не нарушает HWE...»), однако в работе дается характеристика 10 полиморфных локусов).

При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. С чем связано неравномерное распределение выборок по полу: женщин в группе с легким течением более чем в 1,5 раза больше, чем мужчин, а в группе с тяжелым течением - более, чем в 2 раза?

2. С учетом полученных результатов, какие Вы видите возможные перспективы дальнейших исследований в этой области и насколько полученные результаты могут быть применимы для других регионов Российской Федерации?

Указанные в отзыве вопросы не снижают научной значимости диссертационного исследования.

Аннотация диссертации соответствует тексту диссертации и в полной мере отражает основные этапы исследования, полученные результаты и выводы.

Основные положения диссертации в полном объеме отражены в 7 печатных работах, в том числе 5 статьях в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК, получено свидетельство о регистрации базы данных.

Заключение.

Диссертационная работа Ивановой Екатерины Сергеевны «Генетические маркеры, ассоциированные с тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая важное значение для генетики – изучены ассоциации полиморфных локусов генов, участвующих в иммунном ответе (*IL-6*, *TYK2*), генов микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) и генов системы цитохромов P450 (*CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP3A4*), а также их межгенные взаимодействия. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему исследований и значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней в ЮФУ» (№32-ОД от 27.02.2026 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а также Паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика, а ее автор, Иванова Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры медико-биологических дисциплин федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
доктор биологических наук
(1.5.7. Генетика), доцент
04.09.2026



Сорокина Инна Николаевна

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, корпус 10 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет",
e-mail: Info@bsu.edu.ru, сайт: [http:// www.bsuedu.ru](http://www.bsuedu.ru), тел: +7 (4722) 30-12-11

Подпись Сорокиной Инны Николаевны заверяю

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения «


04.09.2026

