

УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной и
инновационной работе
Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Башкирский государственный
университет»
проф. С.А. Мустафина



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

Диссертация «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы» выполнена на кафедре генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» совместно с лабораторией молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

В 2017 году Савельева Ольга Николаевна окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 06.04.01 – биология. В период подготовки диссертации соискатель являлась аспирантом по очной форме обучения кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению

подготовки 06.06.01 – биологические науки, направленность (профиль) образовательной программы 03.02.07 – генетика.

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2021 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет». Справка об обучении выдана в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный университет» в сентябре 2021 года.

Научный руководитель – Карунас Александра Станиславовна, доктор биологических наук, профессор РАО, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»; главный научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы. Диссертационная работа Савельевой О.Н. направлена на изучение молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы (далее БА). Тема диссертационного исследования Савельевой О.Н. является весьма актуальной, поскольку БА представляет собой широко распространенное многофакторное заболевание, а индивидуальная чувствительность больных к терапии БА на 60-80% определяется влиянием наследственности. В России у 10-20% больных диагностируется тяжелое течение БА с признаками терапевтической резистентности. Недостаточно эффективный контроль симптомов БА приводит к снижению качества жизни пациентов, более тяжелому течению и повышению частоты обострений заболевания, а также увеличению числа случаев инвалидизации пациентов, в связи с чем

фармакогенетические исследования БА являются одним из современных направлений изучения данного заболевания.

В диссертационной работе Савельевой О.Н. проведено исследование 38 полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме препаратов, применяемых для терапии БА, у больных БА и в контрольной группе индивидов различной этнической принадлежности из Республики Башкортостан (РБ). Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов (ГКС), бета-2-агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов, с развитием и течением БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности. Выполнена оценка количественных показателей спирометрии у больных БА с различными генотипами по исследованным полиморфным локусам. Проведен мета-анализ ассоциаций исследованных полиморфных локусов с развитием БА у индивидов различного происхождения.

При исследовании полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, обнаружена ассоциация полиморфных вариантов генов *FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *rs295137 (SPATS2L)*, *SLC7A2* и *AOC1* с риском развития БА у русских; полиморфных вариантов генов *FBXL7*, *ARG1*, *THRB* и *HRH1* - с риском развития БА у татар; полиморфных вариантов генов *CRHR1*, *rs295137 (SPATS2L)*, *CMTR1* и *TBXT* - с риском развития БА у башкир.

При анализе ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов с различной тяжестью течения заболевания установлено, что маркерами риска тяжелого и среднетяжелого течения БА у русских является аллель *rs3742879*G* гена *ARG2*; у татар – аллели *rs10044254*T* гена *FBXL7*, *rs2781667*C* гена *ARG1* и *rs901865*A* гена *HRH1*; у башкир - аллели *rs2691529*T* гена *MAGI2*, *rs11558538*T* гена *HNMT* и *rs13182402*G* гена *ALDH7A1*.

При анализе ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов с возрастом манифестации заболевания обнаружено, что развитие БА в детском возрасте у русских ассоциировано с аллелями rs10044254**T* гена *FBXL7*, rs1049793**C* гена *AOC1* и rs3742879**G* гена *ARG2*; у татар - rs901865**A* гена *HRH1*, у башкир – с аллелями rs2395672**G* гена *CMTR1*, rs11558538**T* гена *HNMT* и rs2231187**A* гена *ADCYAP1*.

Мета-анализ ассоциации полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, у индивидов русской, татарской, башкирской и смешанной этнической принадлежности, показал наличие ассоциации аллелей rs10044254**T* гена *FBXL7* и rs2395672**G* гена *CMTR1* с риском развития и началом БА в детском возрасте, аллеля rs1876828**T* гена *CRHR1* - со среднетяжелым и тяжелым течением БА, аллелей rs2395672**G* гена *CMTR1*, rs2240017**G* гена *TBX21* - с неконтролируемым и частично-контролируемым течением БА. При мета-анализе ассоциации полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, установлена ассоциация полиморфного варианта rs295137, локализованного вблизи гена *SPATS2L*, и rs2720499 гена *SLC7A2* - с развитием и манифестацией БА в детском возрасте; rs1281744 гена *SLC22A15* - с риском неконтролируемого и частично-контролируемого течения БА. Мета-анализ ассоциации полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме антигистаминных препаратов, с развитием БА у индивидов различной этнической принадлежности показал наличие ассоциации аллеля rs3787429**T* гена *HRH3* с развитием и началом БА в детском возрасте, тяжелым и среднетяжелым течением БА.

Проведен анализ метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *HRH2*, *AOC1*, *GLCC11* и *ARG2* у больных БА и индивидов контрольной группы из РБ. Выявлена более высокая частота встречаемости полного (100%) метилирования промоторной области гена *HRH1* у пациентов с БА по сравнению с группой контроля. Установлена более высокая частота полного (100%) метилирования промоторного региона гена *AOC1* у больных с

тяжелым и среднетяжелым течением БА по сравнению с контрольной выборкой. В группах больных БА и контроля обнаружен варьирующий от 0 до 75% уровень метилирования промоторной области гена *GLCCII*, выявлена более высокая частота 50% уровня метилирования у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА по сравнению с контрольной группой.

Проведено конструирование моделей полигенного риска развития и клинического течения БА, на основе анализа 26-ти полиморфных вариантов генов с использованием в качестве размера эффекта результатов логистического регрессионного анализа ассоциации исследованных локусов генов, а также данных суммарной статистики крупнейшего мета-анализа GWAS-исследований БА. Построен ряд моделей полигенного риска, ассоциированных с развитием БА, с манифестацией БА в детском возрасте, с неконтролируемым и частично-контролируемым течением, с тяжелой формой заболевания как в объединенной группе индивидов, так и в отдельных этнических группах русских, татар и башкир. Наиболее высокие значения уровня значимости установлены для моделей полигенного риска, ассоциированных с манифестацией БА в детском возрасте.

В целом, в данной работе выполнено комплексное молекулярно-генетическое исследование генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, используемых для терапии БА, в результате которого выявлены общие и этноспецифические маркеры риска развития, ранней манифестации и тяжелого течения заболевания, обнаружены значительные различия в уровне метилирования промоторной области ряда исследуемых генов у больных БА и индивидов контрольной группы, построены модели полигенного риска развития БА для индивидов, проживающих в РБ. Проведенное исследование направлено на раскрытие молекулярных основ индивидуальной чувствительности к терапии БА, отличается выраженной научной новизной и практической значимостью для понимания фундаментальных основ патогенеза БА и индивидуальной чувствительности пациентов к терапии данного заболевания.

Личное участие автора в получении результатов.

Автор работы лично участвовал в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментальной работы: выделении ДНК, генотипировании, анализе метилирования генов, статистической обработке полученных результатов. Автор лично подготовил рукопись данной работы, участвовал в написании и подготовке публикаций. Суммарный вклад работы автора составляет более 80%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных в ходе данной работы результатов подтверждается применением современных молекулярно-генетических и статистических подходов. Автором приведен подробный обзор литературы, включающий результаты генетических, фармакогенетических и эпигенетических исследований БА в группах различного происхождения. Научно-исследовательская работа проводилась на достаточном объеме экспериментального материала: использованы образцы ДНК 561 больных БА и 504 индивидов из выборки контроля, проживающих в РБ. Полученные данные подтверждены иллюстративным материалом, выводы полностью отражают полученные в данной работе результаты.

Научная новизна и практическая значимость результатов.

В рамках данной работы впервые проведено исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии БА на основании анализа генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, бета-2-агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов, у пациентов с БА и в соответствующих контрольных группах индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в РБ. Выполнен анализ ассоциаций полиморфных локусов генов с развитием, возрастом манифестации, степенью тяжести, уровнем контроля симптомов БА, показателями функции внешнего дыхания и

уровнем общего IgE; проведен мета-анализ ассоциаций полиморфных локусов с развитием БА. Впервые проанализирован уровень метилирования промоторных регионов генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, *AOC1* у больных БА и индивидов контрольной группы. Впервые проведена оценка полигенного риска развития БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности.

Полученные данные раскрывают определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, генетические и эпигенетические маркеры риска БА и чувствительности пациентов к терапии БА. Результаты могут использоваться для разработки панели маркеров для прогнозирования риска развития БА, оптимизации диагностики, профилактики и лечения заболевания, при чтении специализированных курсов на биологических факультетах и в медицинских университетах, на курсах повышения квалификации у работников медицинских учреждений.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

По теме диссертационного исследования опубликована 31 публикация, включая тезисы конференций, в том числе 2 статьи в журналах, рецензируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 1 статья - в журнале, индексируемом в Web of Science, 1 статья - в журнале, индексируемом в Scopus, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus:

1. **Савельева, О.Н.** Роль полиморфных вариантов генов аргиназ (*ARG1*, *ARG2*), участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, в развитии и течении бронхиальной астмы / О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Р.Р. Мурзина, А.Н. Савельева, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К.

Хуснутдинова // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 391–398. – DOI: 10.18699/VJ20.631. (IF 0,19; Q3)

2. Федорова, Ю.Ю. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы/ Ю.Ю. Федорова, А.С. Карунас, Р.Р. Мурзина, **О.Н. Савельева**, Г.Ф. Гималова, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К. Хуснутдинова// Генетика. – 2019. – С. 1424-1432. – DOI: 10.1134/S001667581912004X. (IF 0,581, Q4)

Статья, опубликованная в журнале, индексируемом в Web of Science:

3. **Савельева, О.Н.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей / О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К. Хуснутдинова // Якутский медицинский журнал. – 2020. – С. 20-23. – DOI 10.25789/YMJ.2020.72.05.

Статья, опубликованная в журнале, индексируемом в Scopus:

4. **Савельева, О.Н.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) с развитием бронхиальной астмы у детей/ **О.Н. Савельева**, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К. Хуснутдинова// Пульмонология. – 2021. – №6. (IF 0,126)

Статьи, опубликованные в журналах, входящих в перечень ВАК:

5. **Савельева, О.Н.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*) и гена кортикотропин-рилизинг-гормона (*CRHR1*) с развитием и течением бронхиальной астмы /О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Л.А. Мухтарова, Ш.З. Загидуллин, Э.К. Хуснутдинова// Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – № 1 (85). – С. 37-40. (IF РИНЦ 0,321)

6. **Савельева, О.Н.** Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы /О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Р.Р. Мурзина, А.Н. Савельева, Е.Е. Актаева, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Ш.З. Загидуллин, Э.К. Хуснутдинова// Медицинская генетика.

– 2020. – № 8 (217). – С. 92-94. – DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.92-94. (IF РИНЦ 0,351)

7. Федорова, Ю.Ю. Исследование полиморфных вариантов и уровня метилирования генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов / Ю.Ю. Федорова, А.С. Карунас, **О.Н. Савельева**, Г.Ф. Гималова, Р.Р. Мурзина, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2020. – № 8 (217). – С. 95-97. – DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.95-97. (IF РИНЦ 0,351)

8. **Савельева, О.Н.** Фармакогенетика бронхиальной астмы /О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Э.К. Хуснутдинова// Медицинская генетика. – 2019. – № 4. – С. 3-23. – DOI:10.25557/2073-7998.2019.04. (IF РИНЦ 0,351)

9. **Савельева, О.Н.** Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (*ADRB2*) в развитии и течении бронхиальной астмы / О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т.13. – № 5 (77). – С. 69-75. (IF РИНЦ 0,321)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование Савельевой Ольги Николаевны удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 (1.5.7) – генетика и соответствует заявленной специальности, о чем свидетельствует 17 пункт паспорта специальности, включающий такие области исследования как: генетика человека, медицинская генетика, наследственные болезни, генотоксикология и генотерапия. Соответственно этому, в диссертационной работе Савельевой О.Н. проведено исследование молекулярно-генетических основ чувствительности к терапии бронхиальной астмы на основании анализа генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, бета-2-агонистов, антилейкотриеновых и

антигистаминных препаратов у индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан.

Заключение принято на заседании кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет».

Присутствовало на заседании 15 чел. Результаты голосования:

«за» – 15 чел., против – нет, воздержались – нет, протокол № 5 от 6 декабря 2021 года.

Заведующий кафедрой генетики
и фундаментальной медицины
д.б.н., профессор, член-корр. РАО



Хуснутдинова Э.К.

Личную подпись		
<i>Хуснутдиновой Э.К.</i>		
заверяю		
Начальник отдела кадров Башкирского государственного университета		
<i>на</i> <i>погода</i> <i>Л.А.</i>		
« <i>31</i> »	<i>01</i>	<i>2022</i> г.