

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 15.02.2022 года (пятнадцатого февраля две тысячи двадцать второго года)

(протокол №2/3)

по принятию к защите диссертационной работы Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. генетика.

Председатель комиссии: д-р биол. наук, Бермишева М.А.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, доц. Корытина Г.Ф.

д-р мед. наук, проф. Викторова Т.В.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН) Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. генетика.

Научный руководитель: Карунас Александра Станиславовна, д.б.н., доцент, 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.

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы.

Диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны, посвященная исследованию генетических аспектов индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы, представляется высокоактуальной. Бронхиальная астма (БА) представляет собой широко распространенное гетерогенное заболевание дыхательных путей, которое формируется при взаимодействии генетических и эпигенетических факторов, а также воздействия окружающей среды. Актуальность проведения фармакогенетических исследований связана со сложностями контроля симптомов БА у больных с тяжелыми формами заболевания, резистентных к рекомендуемой терапии и гетерогенностью ответа на лечение БА в целом, что в значительной степени определяется влиянием наследственности. В настоящее время в мире активно проводятся генетические и эпигенетические исследования чувствительности пациентов к терапии БА. В России и Республике Башкортостан также проведен ряд клинико-генетических и молекулярно-генетических работ по изучению БА с использованием подхода генов-кандидатов и полногеномного анализа ассоциаций, однако, комплексного генетического и эпигенетического исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме препаратов, используемых для терапии БА, у индивидов из Республики Башкортостан ранее не выполнялось. В целом, в связи с наличием выраженной вариабельности терапевтического ответа пациентов на лечение БА, которая в значительной степени связана с генетической и эпигенетической изменчивостью, исследование генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, глюкокортикостероидов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, у индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, является актуальным и отличается выраженной научной новизной и практической значимостью для понимания фундаментальных основ патогенеза БА и раскрытия генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии данного заболевания.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

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 ассоциаций полиморфных локусов с развитием и течением БА, анализе метилирования промоторных областей генов, проведении полигенной оценки риска. Автор лично выполнил комплексную

статистическую обработку полученных данных, написал рукопись данной работы, участвовал в написании и подготовке публикаций. Суммарный вклад работы автора составляет более 80%.

3. Достоверность результатов проведенных исследований.

В данной работе использованы современные методы молекулярно-генетического анализа, соответствующие поставленным задачам методы статистической обработки данных. Представлено подробное описание и обсуждение полученных результатов, выводы исследования соответствуют поставленным задачам. Результаты исследования апробированы на всероссийских и международных конференциях, таких как «Биология будущего» (Уфа, 2017), XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2018), "Фундаментальная наука и клиническая медицина" (Санкт Петербург, 2019), «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров» (Санкт Петербург, 2019), XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2019), «Биология будущего» (Уфа, 2019), «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии» (Уфа, 2020), ««European Human Genetics Conference 2020.2» (онлайн-конференция, 2020), European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Digital Congress (онлайн-конференция, 2020), XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2020), «Геномика 21 века» (Москва, 2021), ЛОМОНОСОВ-2021 (Москва, 2021), «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2021), European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Digital Congress (онлайн-конференция, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых, аспирантов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция студентов, магистрантов, аспирантов «Современные достижения молодых ученых в биологии и медицине» (Астрахань, 2021), III Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы биохимии, генетики и биотехнологии» (Уфа, 2021).

4. Научная новизна и практическая значимость.

Савельевой О.Н. впервые проведено комплексное генетическое и эпигенетическое исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, бета-2-агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов у индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. В данной работе выполнен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов, с развитием и течением БА, возрастом манифестации БА, показателями функции внешнего

дыхания, уровнем общего IgE; проведен мета-анализ результатов исследования с целью выявления общих и этноспецифических маркеров развития БА. В исследовании впервые проанализирован уровень метилирования промоторных регионов генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, *AOC1* у больных БА и в контрольной группе индивидов из Республики Башкортостан. Впервые построены модели полигенного риска развития и тяжелого течения БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности.

Результаты исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме препаратов, используемых для терапии БА, имеют важное значение для раскрытия генетических основ индивидуальной чувствительности пациентов с БА к назначаемой терапии. Результаты исследования могут использоваться для разработки панели маркеров для прогнозирования риска развития БА, оптимизации диагностики, профилактики и лечения пациентов, для изучения на биологических факультетах университетов и в медицинских ВУЗах, на курсах повышения квалификации у работников медицинских учреждений. Полигенные модели риска могут быть использованы для расчета индивидуального риска развития БА с целью профилактики возникновения заболевания.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, из которых 4 статьи индексируются в международных базах данных.

Научные статьи:

1. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мурзина Р.Р., Савельева А.Н., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов генов аргиназ (*ARG1*, *ARG2*), участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, в развитии и течении бронхиальной астмы // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 391–398. (WoS, Scopus, IF 0,19; Q3)

2. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Савельева О.Н., Гималова Г.Ф., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы // Генетика. – 2019. – №.12. С. 1424-1432. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)

3. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей // Якутский медицинский журнал. – 2020. – №4 (72). – С. 20-23. (WoS)

4. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) с развитием бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2021. – № 31(6). – С. 729-738. (Scopus, IF 0,126)

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

6. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мурзина Р.Р., Савельева А.Н., Актаева Е.Е., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Загидуллин Ш.З., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2020. – № 8 (217). – С. 92-94. (ВАК, IF РИНЦ 0,351)

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

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

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

6. Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы» соответствует формуле специальности 1.5.7. генетика. В диссертационной работе исследованы генетические аспекты риска развития БА, обнаружены генетические и эпигенетические маркеры риска развития и течения заболевания у индивидов из Республики Башкортостан.

7. Ценность научных работ соискателя.

При исследовании генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, используемых для лечения БА, обнаружено, что аллели и генотипов полиморфных вариантов генов *FBXL7* (rs10044254), *CRHR1* (rs242941), *ARG2* (rs3742879), *SPATS2L* (rs295137), *SLC7A2* (rs2720499), *AOC1* (rs1049793), *ARG1* (rs2781667), *THRB* (rs892940), *HRH1* (rs901865), *CMTR1* (rs2395672), *TBXT* (rs2305089) являются маркерами риска развития БА в группах индивидов различной этнической принадлежности. Выявлено, что маркерами риска тяжелого и среднетяжелого течения БА являются аллельные варианты генов *ARG2* (rs3742879*G), *FBXL7* (rs10044254*T), *ARG1* (rs2781667*C), *HRH1* (rs901865*A), *HNMT* (rs11558538*T), *ALDH7A1* (rs13182402*G). Установлено, что манифестация БА в детском возрасте ассоциирована с аллелями и генотипами полиморфных вариантов генов *AOC1* (rs1049793), *ARG2* (rs3742879), *GLCCII* (rs37973), *CMTR1* (rs2395672), *HNMT* (rs11558538), *ADCYAP1* (rs2231187). При мета-анализе показано наличие ассоциации аллельных вариантов генов *FBXL7* (rs10044254), *CMTR1* (rs2395672), *SPATS2L* (rs295137), *SLC7A2* (rs2720499) и *HRH3* (rs3787429) с риском развития БА; аллельных вариантов генов *FBXL7* (rs10044254), *CMTR1* (rs2395672) и *HRH3* (rs3787429) - с манифестацией БА в детском возрасте; аллельных вариантов генов *CRHR1* (rs1876828) и *HRH3* (rs3787429) - с тяжелым и среднетяжелым течением БА у индивидов различной этнической принадлежности.

Выполнен анализ метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCCII*, *ARG2*, *AOC1* у индивидов из Республики Башкортостан в результате которого выявлены статистически значимые различия уровней метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *AOC1*, *GLCCII* между больными БА и контрольной группой. При оценке полигенного риска развития БА определены статистически значимые модели, ассоциированные с развитием БА, с манифестацией БА в детском возрасте, с неконтролируемым течением и тяжелой формой заболевания у индивидов различной этнической принадлежности.

Полученные данные углубляют понимание фундаментальных основ патогенеза БА и чувствительности пациентов с БА к лечению. При исследовании полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме ГКС, бета-2-агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов выявлены прогностически значимые маркеры риска развития и тяжелого течения БА, что может быть основой для разработки диагностического комплекса, направленного на профилактику, раннюю диагностику и превентивное лечение для каждого пациента. Результаты исследования имеют междисциплинарное значение,

могут быть использованы при чтении лекционных курсов на факультетах биологии, в медицинских ВУЗах, на курсах повышения квалификации медицинских работников.

8. Научная зрелость соискателя.

Исследование проводилось в течение нескольких лет. Выполнен большой объем теоретической и экспериментальной работы. Результаты получены с применением современных методов молекулярно-генетического анализа, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, а также представлены на различных российских и международных конференциях. Обобщенные результаты исследования оформлены в виде рукописи диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Савельева О.Н. зарекомендовала себя ответственным, организованным и компетентным специалистом в области медицинской генетики. Личные качества, умения и практические навыки позволили Савельевой Ольге Николаевне качественно провести работу по теме диссертационного исследования, получить важные научные результаты, проанализировать и обобщить их в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

9. Проверка диссертации на заимствование материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 80,16% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. генетика представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или

источники заимствования. Диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.7. генетика (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Савельевой Ольги Николаевны к официальной защите на диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.7. генетика, биологические науки.

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Глотова Андрея Сергеевича – доктора биологических наук, руководителя отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта" (ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта) (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3), тел. +7 (812) 325-32-20, e-mail: iagmail@ott.ru, сайт: ott.ru, директор член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. Коган Игорь Юрьевич.

Пчелину Софью Николаевну – доктора биологических наук, руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8), тел.: +7(812)338-78-95, факс: +7(812)338-66-02, e-mail: info@1spbgnu.ru, сайт: <https://www.1spbgnu.ru>, директор д.м.н., проф., академик РАН Багненко Сергей Федорович.

Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: Info@bsu.edu.ru. Тел.: +7(4722)30-12-11, факс: +7(4722)30-10-12; сайт: <https://www.bsu.edu.ru>; ректор НИУ «БелГУ» д.полит.н., проф. Полухин Олег Николаевич.

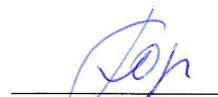
Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д-р биол. наук, Бермишева М.А. (по специальности 1.5.7. генетика)

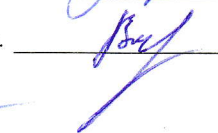


Члены комиссии:

д-р биол. наук, доц. Корытина Г.Ф. (по специальности 1.5.7. генетика)



д-р мед. наук, проф. Викторова Т.В (по специальности 1.5.7. генетика).



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.



Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 15.02.2022 (Пятнадцатое февраля две тысячи двадцать второго года)