

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 апреля 2022 года №4

О присуждении Ялаеву Булату Илдусовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» в виде рукописи по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) принята к защите 15.02.2022 (протокол заседания №2/1) диссертационным советом 24.1.218.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, город Уфа, Проспект Октября, 71, лит. 1Е; сайт организации: <http://ufaras.ru/>). Создание диссертационного совета утверждено приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 271/нк от 13 ноября 2018 года (частичные изменения от 30 октября 2020 года № 661/нк, 03 июня 2021 года № 561/нк, 25 января 2022 года № 75/нк, 22 марта 2022 года №257/нк).

Текст диссертации размещен на сайте Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук 04 февраля 2022 (<http://ibg.anrb.ru/dissertaciya-yalaeva-bulata-ildusovicha/>).

Соискатель Ялаев Булат Илдусович, 11.06.1993 года рождения. В 2017 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» г.Уфа программу магистратуры по направлению подготовки 06.04.01 Биология (протокол №3 от 23.06.2017).

В период подготовки диссертации с 01.10.2017 по 30.09.2021 годы соискатель Ялаев Булат Илдусович обучался в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении Институте биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки, профиль 03.02.07 Генетика. Справка об обучении № 215 от 03 декабря 2021 года и сведения о сданных кандидатских экзаменах по дисциплине «Иностранный язык (английский)» от 27 июня 2018 года, кандидатский экзамен по предмету «История и философия науки (биологические науки)» от 18 июня 2018 года», кандидатский экзамен по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) от 22 июня 2021 года прилагаются к личному делу.

С августа 2021 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Хусаинова Рита Игоревна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Глотов Андрей Сергеевич, доктор биологических наук, руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Солодилова Мария Андреевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальный оппонент, доктор биологических наук Глотов А.С. в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие замечания и вопросы: 1. В связи с чем этнический состав женщин исследуемой группы (67% русских и 33% татар) отличается от этнического состава мужчин (72% русских, 28% метисов от браков русских и татар?) 2. Что было критерием отбора полиморфных вариантов в генах и сайтах связывания микроРНК? Вы включали в исследование только гены микроРНК, имеющие интронное происхождение? 3. Как автор может объяснить вероятную патогенетическую природу ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК и остеопротегерина с переломами или низким уровнем МПКТ в отдельных локализациях, в частности в шейке бедра или поясничном отделе позвоночника? 4. Полученные модели прогнозирования риска развития переломов шейки бедра у женщин и продолжительности менопаузы демонстрируют высокую чувствительность, специфичность и предсказательную ценность. Проводилась ли полигенная оценка риска развития остеопороза по данным GWAS другими исследователями и наблюдается ли разница в полученных результатах? Почему данная оценка проведена только для женщин? Также возник дополнительный вопрос, с чем связано увеличение площади под кривой в клинико-генетических моделях? 5. На сколько лучше модели предсказания риска, основанные на генах и клинических признаках,

традиционных методов оценки риска переломов? 6. В работе не хватает сравнительного обсуждения ранее полученных результатов коллектива и тех данных, которые автор получил непосредственно в этом исследовании. 7. В тексте обозначение и написание как аллелей, так и генотипов изученных генов приведено не корректно. 8. Хорошо бы было результаты, представленные в графике 49, «превратить» в последовательный алгоритм профилактики риска остеопороза.

Официальный оппонент, доктор биологических наук, доцент Солодилова Мария Андреевна в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, задает несколько вопросов: 1. Каковы были критерии отбора генов и их полиморфных вариантов для включения в исследование? 2. Почему для исследования уровня метилирования были выбраны именно гены *RANKL*, *COPZ2*, *RUNX2* и *SOST*? 3. Можно ли на основании полученных Вами гено-фенотипических взаимосвязях говорить о различиях в молекулярно-генетических детерминантах остеопороза между русскими и татарами? 4. Раздел результатов перегружен цифровыми данными, которые можно было и не представлять. Речь идет о значениях хи-квадрата при анализе ассоциаций ДНК-маркеров с фенотипами.

Соискатель Ялаев Б.И. дал исчерпывающие ответы на вопросы д.б.н. Глотова А.С. и д.б.н, Солодиловой М.А., которые полностью удовлетворили оппонентов. На вопросы оппонента д.б.н. Глотова А.С. Ялаев Б.И. указал на то, что: 1. Формирование женской выборки преимущественно осуществлялось на в г. Уфы, мужчин – преимущественно в г. Екатеринбурга, учет данных этнической принадлежности не был первичным звеном отбора. 2. Большинство полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК ранее не были изучено и отобрано на основе данных литературы и вовлеченности в регуляцию метаболизма костной ткани. 3. Избирательная ассоциация может быть объяснена различным уровнем биомеханической нагрузки на различные отделы скелета, различной скоростью протекания обменных процессов в телах позвонков и бедренной кости, различия в уровне биомеханической нагрузки и

скорости метаболических процессов в кости могут приводить к изменениям активности РНК-интерференции и активности микроРНК в различных отделах скелета, что в последствии может привести к различиям показателям риска переломов и уровня МПКТ различных отделов скелета. 4. Прогностические модели разработаны с применением регрессионного анализа с использованием клинических и генетических предикторов для мужчин и женщин, а также PRS-анализ, для которого необходимы результаты исследований большого количества локусов, а также результаты GWAS. Имеется порядка 5 публикаций, где использовался анализ полигенной оценки риска формирования остеопороза. В сравнении с нашей работой у авторов отличаются изученные когорты и подходы к статистической обработке данных эффектов риска для проанализированных вариантов. Мы считаем, что увеличение площади под кривой связано с включение в анализ именно клинических предикторов, поскольку они являются ключевыми предикторами при расчете 10-летнего риска перелома через стандартный онлайн калькулятор FRAX. 5. Согласно полученным клинико-генетическим моделям, данные позволяют прогнозировать риск развития остеопороза с эффективностью от 80 до 95%, что существенно выше существующего метода оцени риска переломов FRAX величина которого варьирует от 60 до 75%. 6. В исследовании получены полностью оригинальные результаты. Основные результаты ранее полученных работ отражены в монографии Хусаиновой Р.И. и в данной диссертационной работе есть неоднократное упоминание результатов и ссылка на эту работу. Мы постарались в обсуждение включить те публикации, которые сопоставимы с результатами этой диссертации, чтобы сравнить их между собой. В будущем мы постараемся учесть замечание рецензента. 7. Мы полностью согласны с замечанием рецензента и учтем это в последующих работах. 8. В иллюстрации 49 приведена характеристика отношений шансов и полученных моделей, которые, в свою очередь, позволили сделать выводы о предсказательной ценности этих данных, что в дальнейшем планируется использовать для разработки способов диагностики первичного остеопороза и получения патента. На вопросы

оппонента д.б.н. Солодиловой М.А. Ялаев Б.И. указал на то, что: 1. В исследование включены полиморфные варианты, локализованные в регуляторных и кодирующих участках гена остеопротегерина и рецептора витамина Д, которые ранее были охарактеризованы в роли рискованных маркеров развития остеопороза в ряде зарубежных исследований, однако, существуют противоречивые данные для различных популяций мира и требовалось дальнейшее изучение в этнически подразделенных популяциях, в том числе и Волго-Уральского региона. 2. Эти гены являются одними из наиболее активно изучаемых при костных патологиях объектами исследования, метилирование промоторов данных генов достигает 50-60%, выявлено дифференциальное метилирование при остеопорозе. 3. Ранее в лаборатории молекулярной генетики человека были проведены исследования, в которых были обнаружены этно-специфические маркеры остеопороза у женщин татарской этнической принадлежности. Согласно новым результатам, можно говорить о различных ассоциациях изученных локусов у татар и русских, однако, для определения этно-специфических маркеров необходимо проведение дальнейшего мета-анализа результатов, что запланировано в дальнейшем. 4. Мы согласны с тем, что раздел результатов перегружен цифровыми данными по показателям критерия Пирсона из-за большого объема данных. В дальнейшем мы постараемся учесть этот момент.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Ялаева Б.И. на тему «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.б.н., доцента Хусаиновой Риты Игоревны, в которой на основании проведенных автором исследований получены данные, имеющие важное значение для фундаментальной медицины и представляют интерес для специалистов медико-биологического профиля, медицинских генетиков и врачей-специалистов, занимающихся диагностикой и лечением остеопороза. Диссертационная работа Ялаева Б.И. отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Ялаев Булат Илдусович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанным Харченко Татьяной Владимировной, кандидатом биологических наук, заведующей кафедрой медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденным доктором медицинских наук, доцентом, проректором по науке и инновационной деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бакулиной Натальей Валерьевной, указала, что результаты диссертационной работы Ялаева Б.И. могут быть использованы для клинических исследований по внедрению новых подходов персонализированного подхода ранней диагностики остеопороза с использованием пиросеквенирования по анализу метилирования и панелей ДНК-диагностики с последующей системой расчета полигенного риска. В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы, и в качестве замечаний и вопросов отмечены следующие: 1. Полигенная оценка риска предполагает, что все полиморфные варианты, которые включены в анализ, являются рисковыми, однако, регрессионный анализ показывает, что только некоторые локусы проходят границу статистически значимой ассоциации. Каким образом формируется индивидуальный риск на основе

данных полигенной шкалы? 2. В работе проводится два вида анализа с целью выявления прогностических моделей для оценки риска развития переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани. Какой из них является более эффективным? 3. Для оценки профиля метилирования ДНК Вами использовался метод регрессионного анализа. Имеются ли другие методы сравнительного количественного анализа статуса метилирования ДНК и почему выбран именно этот метод?

Отвечая на вопросы ведущий организации Ялаев Б.И. отметил, что 1. Показано, что ограничение числа изученных вариантов, имеющими полногеномную значимость для получения оценок генетического риска при многофакторном заболевании, является слишком ограничительным, поскольку многие варианты с более слабыми р-значениями по-прежнему информативны. 2. Наибольшими значениями чувствительности и специфичности обладали модели, прогнозирующие риск развития переломов позвоночника у мужчин и шейки бедра у женщин, а также модели полигенного риска, в которые вошли ряд полиморфных вариантов данных репликации GWAS, которые прогнозируют переломы при низком уровне минеральной плотности у женщин русской и татарской этнической принадлежности. 3. Для анализа профиля метилирования ДНК у исследуемых был выбран регрессионный анализ, так как одновременно анализировались несколько CpG-сайтов в изучаемых генах в качестве предикторов, которые могли бы влиять на зависимую переменную – риск развития остеопороза в целом у женщин. Кроме данного подхода исследователями также используются методы непараметрические методы Краскела-Уоллеса, дисперсионный анализ ANOVA и ряд других методов для сравнения средних значений уровня метилирования.

В заключении отмечается, что диссертация Ялаева Булата Илдусовича на тему «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», представленная на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика и выполненная под руководством доктора биологических наук Хусаиновой Риты Игоревны, является самостоятельно

выполненной законченной работой, в которой проведено исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза, предложены модели прогнозирования переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин из Волго-Уральского региона. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки). Отзыв ведущей организации заслушан и одобрен на заседании кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 3 от 15 марта 2022 года.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе 8 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ на соискание ученой степени кандидата биологических наук, в числе которых 3 статьи в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science. В данных публикациях приведен обзор литературы, соответствующие теме диссертации, в частности, об эпигенетических и генетических исследованиях остеопороза, а также представлены оригинальные результаты работы в рамках диссертационного исследования, а именно, результаты по анализу полиморфных вариантов в гене остеопротегерина, генах и сайтах связывания микроРНК и результаты по проведенной полигенной оценке риска.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Миргалиева Р.Я., Хусаинова Р.И. Роль метилирования ДНК в нарушении костного метаболизма // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23. – № 1. - С. 67-74 (WoS, Scopus).
2. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Изучение полиморфного варианта rs2910164 гена микроРНК miR-146a у пациентов с первичным остеопорозом // Гены и клетки. – 2020. – Т. 15. – № 4. - С. 40-45 (Scopus).

3. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Исследование генетических и эпигенетических факторов развития остеопороза // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 8. - С. 65-66 (ВАК).
4. Yalaev B.I., Tyurin A.V., Mirgalieva R.I., Khusnutdinova E.Kh., Khusainova R.I. Investigating the role of osteoprotegerin gene polymorphic variants in osteoporosis // Russian Open Medical Journal. – 2021. – V. 10. –№ 1. - P. 1-4 (WoS, Scopus).
5. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Эпигенетика остеопороза // Медицинская генетика. – 2018. – №6. - С. 10-17 (ВАК).

На диссертацию и автореферат поступило пять отзывов:

Отзыв заведующей лаборатории Медико-биологического центра Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» кандидата биологических наук, доцента Боготовой Залины Ихсановы. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв профессора кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет доктора медицинских наук, доцента Деревянченко Марии Владимировны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» доктора медицинских наук Ижевской Веры Леонидовны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв руководителя отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» кандидата биологических наук Кононовой Сарданы Кононовны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв профессора кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Омский государственный медицинский университет» доктора медицинских наук, профессора Нечаевой Галины Ивановны. Отзыв

положительный, без замечаний.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Ялаева Булата Илдусовича является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным с использованием современных методов молекулярно-генетического анализа, имеющим высокую актуальность и научно-практическую значимость. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Ялаев Булат Илдусович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводят научные исследования по научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования в области медицинской генетики, механизмов развития остеопатий, в частности патофизиологии первичного остеопороза у мужчин и женщин и методов терапии данного заболевания.

Выбор официальных оппонентов обосновывается следующим:

Глотов Андрей Сергеевич – доктор биологических наук (по специальности 1.5.7. (03.02.07) Генетика). Является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики с огромным научным опытом по анализу данных полногеномных исследований, роли микроРНК в патогенезе многофакторных заболеваний и генов, вовлеченных в патогенез соединительной ткани. Глотов Андрей Сергеевич имеет многочисленные научные публикации,

представляющие результаты исследований многофакторных заболеваний.

Солодилова Мария Андреевна – доктор биологических наук (по специальности 1.5.7. (03.02.07) Генетика). Является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики, в том числе по молекулярной генетике соединительной ткани и ген-средовых взаимодействий. Солодилова Мария Андреевна имеет многочисленные научные публикации, представляющие результаты исследований многофакторных заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано, что генетическими маркерами переломов в целом у женщин являются аллель *OPG**Т полиморфного варианта rs3134069, аллель *OPG**Т полиморфного варианта rs3102734, генотип *OPG**Т/Т полиморфного варианта rs3102734, переломов периферических костей – генотип *OPG**Т/Т полиморфного варианта rs3134069, аллель *OPG**Т полиморфного варианта rs3102734, низкого уровня минеральной плотности поясничного отдела позвоночника – аллель *OPG**С полиморфного варианта rs7844539 у женщин и сумма генотипов *OPG**С/Г+Г/Г полиморфного варианта rs2073618;

доказано, что аллель *FGF2**Г и сумма генотипов *FGF2**Г/Г+Г/Т rs6854081 ассоциированы с переломами шейки бедра у женщин, аллель *VDR**А rs11540149 – с переломами позвоночника у женщин, генотип *FGF2**Г/Т rs6854081 – переломами лучевой кости у женщин, аллель *TPD52**Т rs10098470 – переломами в целом у женщин русского этнического происхождения, аллель *FGF2**Г и генотип *FGF2**Г/Т rs6854081 ассоциированы с переломами шейки бедра у женщин русского этнического происхождения, аллель *TPD52**Т и генотип *TPD52**Т/С rs10098470 – переломами шейки бедра у женщин русского этнического происхождения, генотип *COL11A1**Г/Г rs1031820 – переломами у мужчин, генотип *FGF2**Г/Г rs6854081 – переломами шейки бедра у мужчин, аллель *COL11A1**Г rs1031820, аллель *TPD52**Т и генотип *TPD52**Т/С rs10098470 гена ассоциированы с переломами позвоночника у мужчин, аллель *VDR**А и сумма генотипов *VDR**А/Г+А/А rs11540149 гена ассоциированы с

переломами лучевой кости у мужчин, аллель *VDR**A rs11540149 гена ассоциирован с переломами шейки бедра у мужчин русского этнического происхождения, генотип *MMP1**T/C rs5854 гена ассоциирован с низким уровнем МПКТ в поясничном отделе позвоночника у мужчин русского происхождения;

установлено, что полиморфный вариант rs2910164 гена *miR-146a* является маркером повышенного риска переломов позвоночника у женщин в целом и шейки бедра у женщин татарского происхождения, rs11614913 гена *miR-196a-2* – переломов у мужчин в целом и низкого уровня МПКТ позвоночника у мужчин русского происхождения;

установлено, что гипометилирование промоторного региона гена *RUNX2* является маркером переломов при низком уровне МПКТ у женщин постменопаузального возраста из Волго-Уральского региона России;

установлено, что у женщин наиболее значимым клиническим фактором для формирования переломов в целом является низкий уровень МПКТ шейки бедра в то время, как у мужчин – МПКТ поясничного отдела позвоночника, переломы шейки бедра у женщин прогнозирует модель, в которую вошли полиморфные варианты rs1054204 (*SPARC*), rs2073617 (*OPG*) и продолжительность менопаузы, переломы шейки бедра у мужчин прогнозирует модель, в которую вошли варианты генов *OPG*, *SOX9*, *ZNF239* и уровень МПКТ шейки бедра, переломы поясничного отдела позвоночника у мужчин, прогнозирует модель, в которую вошли варианты полиморфные варианты rs3102734 и rs2073617 гена *OPG*, rs1712 гена *FBXO5*, а также уровень МПКТ поясничного отдела позвоночника;

предложены модели на основе оценки полигенного риска, которые прогнозируют развитие постменопаузального остеопороза в целом, переломов и низкого уровня МПКТ по отдельности у женщин из Волго-Уральского региона, а также у женщин татарского и русского происхождения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

показано, что риск развития остеопороза ассоциирован с изменениями в геноме: полиморфизмом гена остеопротегерина, сайтов связывания микроРНК в генах костного метаболизма и профилем метилирования гена *RUNX2*;

использован комплекс современных молекулярно-генетических и статистических методов анализа; результаты работы обладают высокой практической значимостью, раскрывают механизмы и молекулярные основы первичного остеопороза человека, а также идентифицировать важные молекулярно-генетические маркеры риска переломов и формирования низкого уровня минеральной плотности костной ткани;

проведен ассоциативный анализ функционально значимых полиморфных локусов в 140 генах, вовлеченных в рост, ремоделирование и регуляцию костной ткани с учетом гендерной и этнической принадлежности у исследуемых индивидов;

изложены результаты, подтверждающие значимость эпигенетических изменений при первичном остеопорозе;

изложены результаты, которые показывают потенциальную значимость полигенной оценки риска остеопороза, как многофакторного заболевания;

результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов значительно углубляют понимание молекулярно-генетических процессов, происходящих при остеопорозе.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

определена перспективность использования результатов исследования для дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов остеопороза и разработки на их основе новых подходов к ранней диагностике остеопороза и снижения на этой основе частоты травматичных переломов, создания тестовых систем для оценки предрасположенности к данному заболеванию у мужчин и женщин с учетом специфики генофонда популяции Волго-Уральского региона/

результаты исследования позволяют расширить теоретический резерв материалов обучения при подготовке специалистов медико-биологического профиля в высших учебных и последипломном образовании врачей разных специальностей;

представлены алгоритмы работы и дизайн молекулярно-генетического

исследования влияния генетических и эпигенетических маркеров на риск развития остеопороза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, на репрезентативной выборке, включающей 1463 индивида: 987 женщин постменопаузального возраста (средний возраст $61,9 \pm 7,9$) и 476 мужчин старше 45 лет (средний возраст $62 \pm 10,8$), результаты получены в ходе собственного исследования на сертифицированном лабораторном оборудовании с применением комплекса современных молекулярно-генетических методов анализа, сертифицированных реактивов и наборов; высокая степень достоверности и обоснованности выводов и научных положений диссертации подтверждена верификацией результатов при использовании современных методов статистического анализа с применением пакетов статистических программ PLINK 1.09 и R-studio 1.4.1717.

теоретическая база исследования построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами;

идея диссертационной работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по генетике остеопороза; на сравнении литературных данных с полученными в работе экспериментальными данными;

использованы современные молекулярно-генетического и статистического анализа и данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, а также информация баз данных для сравнения полученных в работе данных с результатами предшествующих исследований;

установлена сопоставимость результатов настоящего исследования с данными, полученными в других, более ранних работах зарубежных и отечественных научных коллективов; вместе с тем, полученные в диссертационном исследовании результаты характеризуются существенной научной новизной;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования, выполнении задач диссертационной работы, личным написанием рукописи работы, работой над написанием статей по обзору литературы и результатам диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно проводил анкетирование участников исследования, сбор биологического материала, генотипирование исследуемых образцов ДНК, статистический анализ и обобщение полученных результатов.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания, заданы вопросы, уточняющего и конкретизирующего характера. Соискатель Ялаев Булат Илдусович ответил на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, и привел собственную аргументацию.

На заседании 27 апреля 2022 г. диссертационный совет 24.1.218.01 пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Ялаева Б.И. «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда проблем фундаментальной медицины и клинической диагностики остеопороза. Диссертационная работа Ялаева Б.И. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области генетики человека, раскрывающее генетическую природу формирования наследственной предрасположенности к развитию остеопороза.

Диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации,

