

ОТЗЫВ

официального оппонента д.б.н. Солодиловой Марии Андреевны на диссертационную работу Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Ялаева Б.И. посвящена изучению молекулярно-генетических основ патогенеза первичного остеопороза (ОП) – одной из наиболее распространенных в мире мультифакториальных заболеваний соединительной ткани. Этому заболеванию подвержены женщины постменопаузального возраста (около 33%) и мужчины старше 45 лет (24% мужчин) по всему миру. В настоящее время причины развития данной патологии находятся на стадии активного изучения, в частности, интерес представляет разработка методов биоинформатического анализа накопленных данных полногеномного анализа ассоциаций, изучение механизмов эпигенетических вариаций и разработка эффективных методов персонализированного подхода к терапии ОП.

Существуют две социально-значимые проблемы, связанные с данным заболеванием: проблема ранней диагностики до переломов и инвалидизация трудоспособного населения. В первом случае основная причина лежит в своевременном обнаружения патологического процесса, так как большая часть пациентов обращается в медицинские учреждения только после переломов и единственными скрининговыми методами раннего обнаружения риска переломов являются разработанные инструменты – онлайн-калькуляторы FRAX, Garvan и QFracture. Однако, как показывает мировая статистика, частота случаев переломов и количество диагностированного остеопороза не снижается, и существует необходимость разработки новых подходов диагностики данного заболевания. Во втором случае распространенной проблемой является значительное сокращение качества и продолжительности жизни после перелома, что может усугубить общее состояние пациента и требует постоянного ухода. По подсчетам, прямые затраты государства на лечение низкотравматических переломов могут достигать 25 млрд. рублей,

при этом затраты на лечение больных с переломами тел позвонков, которые в популяции встречаются примерно у 10% населения в возрасте 50 лет и старше, почти в два раза превышают стоимость лечения больных с переломом бедра.

В диссертационной работе Ялаева Б.И. поставлена цель, направленная, в первую очередь, на поиск генетических, эпигенетических и фармакогенетических маркеров, которые могут быть полезны для расширения фундаментальных знаний о патогенезе остеопороза, а также могут быть применены для разработки перспективных систем ранней ДНК-диагностики остеопороза и персонализированного подхода к терапии. Таким образом, диссертационная работа Ялаева Б.И. является актуальной и своевременной, как с теоретической, так и с практической стороны.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Безусловным достоинством работы является впервые примененные в области изучения генетики остеопороза в России методы биоинформатического анализа полногеномных данных GWAS, полученные впервые результаты анализа эпигенетических изменений генов-кандидатов у женщин с остеопорозом, а также впервые обнаруженные статистически значимые маркеры переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани в полиморфных локусах в генах и сайтах связывания микроРНК в матричной РНК таргетных генов. В диссертационной работе применен метод полигенной оценки риска, позволивший установить модели прогнозирования эндотипов остеопороза в отдельности и в коморбидном состоянии, имеющие высокую чувствительность и специфичность. Также, важной особенностью работы является поиск молекулярно-генетических маркеров ОП у женщин и мужчин с учетом их этнической принадлежности, что говорит о комплексном подходе к изучению данного заболевания. Впервые выявлено, что пониженный уровень гена *RUNX2* является статистически значимым предиктором переломов и низкого уровня минеральной плотности в коморбидном состоянии.

Научно-практическая значимость работы

Получены результаты, расширяющие понимание механизмов молекулярного патогенеза первичного остеопороза у мужчин и женщин из

Волго-Уральского региона России. Данные расширяют фундаментальные знания о факторах, влияющих на риск развития первичного остеопороза у мужчин и женщин, могут служить основой для разработки новых способов ДНК-диагностики данного заболевания, расширения перечня рекомендации по ведению пациентов с остеопорозом.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Ялаева Б.И. выполнена на репрезентативной выборке (образцы ДНК 1463 индивидов), которая позволяет получить надежные статистические оценки по анализу гено-фенотипических ассоциаций. Методы, использовавшиеся в исследовании адекватны поставленной цели и задачам. В работе использованы современные методы молекулярно-генетические методы исследования, включая полимеразную цепную реакцию в реальном времени с использованием технологии KASP-генотипирования и пиросеквенирование. Также в исследовании успешно применены современные методы статистической генетики и биоинформатики. Результаты работы апробированы на всероссийских и международных конференциях (общим количеством более 10), по теме исследования опубликована 21 печатная работа, в том числе 8 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, в числе которых 3 статьи в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science.

Структура работы

Диссертация изложена на 277 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты обсуждения, заключение, выводы, список литературы и приложение. В работе представлено 49 иллюстраций и 89 таблиц. Список литературы включает 172 источника, среди них – 10 отечественных и 162 зарубежных, из которых более 50 работ, опубликованных за последние 5 лет.

В разделе «**Введение**» актуализированы и обоснованы цели и задачи исследования, приведены данные по научному заданию по изучению генетики остеопороза, охарактеризована современная ситуация по распространенности остеопороза и необходимости его исследования.

В главе «**Обзор литературы**» приведен всесторонний обзор клинико-эпидемиологических данных распространенности остеопороза как в мире, так и

в России, методов диагностики, современного состояния изучения генетики и эпигенетики остеопороза в мире, данных по фармакогенетическим исследованиям, а также описан современный метод генетико-статистического анализа – полигенная оценка риска.

В главе «**Материалы и методы**» приведена подробная характеристика исследуемой выборки мужчин и женщин, а также использованных молекулярно-генетических методов анализа, которые отличаются полнотой описания и подробным представлением технической стороны вопроса. Также приведен хорошо иллюстрированный дизайн исследования.

Глава «**Результаты и обсуждение**» представляет собой полноценный и хорошо проработанный раздел, в котором приведены результаты поиска генетических и эпигенетических маркеров первичного остеопороза. В частности, диссертантом установлено, что полиморфные варианты rs3102734, rs3134069 гена OPG являются генетическими маркерами переломов у женщин, rs7844539 – низкого уровня МПКТ позвоночника у женщин и rs2073618 – у мужчин. Обращает на себя внимание обширный раздел, посвященный анализу частот аллелей и генотипов полиморфных локусов сайтов связывания микроРНК. Так, локусы сайтов связывания микроРНК являются маркерами риска переломов различной локализации у мужчин и женщин русского происхождения, а также показали пол-специфические ассоциации с низким уровнем МПКТ позвоночника. Разработанные автором клинико-генетические модели характеризуются высоким предиктивным потенциалом и способны надежно прогнозировать переломы шейки бедра у мужчин и женщин и позвоночника у мужчин, а также риск постменопаузального остеопороза в целом, переломов и низкого уровня МПКТ у женщин.

«**Заключение**» диссертационного исследования содержит перечисление основных полученных результатов по каждому из задач исследования и ценный с научной точки зрения элемент обсуждения, который придает работе логически заверченный характер.

«**Выводы**» соответствуют поставленным задачам и достаточно полно отражают основные результаты диссертационного исследования.

При рецензировании диссертационной работы возникли следующие вопросы:

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?

Замечание. Раздел результатов перегружен цифровыми данными, которые можно было и не представлять. Речь идет о значениях хи-квадрата при анализе ассоциаций ДНК-маркеров с фенотипами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи и ценные научно-практические сведения, имеющие важное значение для персонализированной медицины. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-11,13-14 установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842", а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент,
доктор биологических наук

Солодилова Мария Андреевна



(подпись)

«11» марта 2022 г.

305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3


тел.: +7-4712-588147

E-mail: solodilovama@kursksmu.net

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе "Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Подпись Солодиловой М.А. заверяю

Подпись, заверяю
в качестве начальника отдела кадров и кадровой работы
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041 г. Курск, ул.
Карла Маркса, 3, Телефон: (4712) 58-81-32, E-mail: kurskmed@mail.ru.