

**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 №2/1)

по принятию к защите диссертационной работы Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», 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) Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 генетика.

**Научный руководитель:** Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН).

Комиссия пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

Остеопороз (ОП; МКБ-10 – M80-M85) – прогрессирующее многофакторное заболевание костной ткани из группы метаболических остеопатии, в основе которого лежат два

основных процесса: уменьшение костной массы, обусловленное постепенным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением микроархитектоники костной ткани, возникающее вследствие патологических изменений размеров и форм трабекул в губчатой кости, а также пористости кортикальной кости. Дизайн исследования работы включал четыре основных направления: поиск генетических маркеров остеопороза, включая анализ полиморфных вариантов гена остеопротегерина, рецептора витамина Д, сайтов связывания микроРНК и полиморфных вариантов в генах микроРНК у мужчин и женщин, поиск эпигенетических маркеров, а именно профиля метилирования ДНК у женщин, анализ чувствительности к антирезорбтивной терапии в зависимости от генов чувствительности и полигенная оценка риска. Существенным достоинством работы является разработка клиничко-генетических прогностических моделей риска развития остеопороза, позволивших идентифицировать половой диморфизм во вкладе и взаимодействии клинических и генетических предикторов в отдельности и в сочетании в риск заболевания, а также применение биоинформатического анализа для расчета индивидуальной оценки риска формирования остеопороза с учетом большого количества полиморфных вариантов по данным репликации GWAS.

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

Автор совместно с научным руководителем д.б.н., доц. Хусаиновой Р.И. участвовал в определении темы, цели и задач диссертационной работы, самостоятельно изучил отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации, лично написал рукопись данной работы, работал 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. Процент участия в работе составляет более 90%.

## **3. Достоверность результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных молекулярно-генетических и статистических методов исследований, репрезентативностью выборки и объемом проделанной работы. Результаты исследования согласуются с данными, представленными в отечественной и зарубежной литературе. Выводы полностью и в строгой логической последовательности соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты. Результаты работы апробированы на многочисленных региональных, российских и международных конференциях, в том числе XXV международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018» Москва, 2018; II всероссийской конференции с международным

участием "Современные проблемы биохимии, генетики и биотехнологии", Уфа, 2018; VIII международной школе молодых учёных по молекулярной генетике «Генетическая организация и молекулярные механизмы функционирования живых систем», Звенигород, 2018; VIII всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазии соединительной ткани», Омск, 2019; международной научной конференции студентов, магистрантов и молодых учёных «Генетика XXI века», Уфа, 2019; VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием, Ярославль, 2020; виртуальном конгрессе «World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases», Барселона, 2020; виртуальном конгрессе «The European Calcified Tissue Society Digital congress», 2021; IX съезде российского общества медицинских генетиков, Москва, 2021; XXVIII международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», Москва, 2021.

#### **4. Научная новизна и практическая значимость**

Впервые проведено комплексное исследование генетических и эпигенетических факторов риска развития переломов и формирования низкого уровня минеральной плотности костной ткани в целом и с учетом локализации патологического процесса у мужчин и женщин из Волго-Уральского региона с учетом гендерных и этнических факторов на основе изучения полиморфных вариантов гена остеопротегерина, сайтов связывания микроРНК, профиля метилирования ДНК в целевых генах, вовлеченных в костный метаболизм, а также в фармакогенетический ответ на антирезорбтивную терапию. Впервые использована методика полигенной оценки индивидуального риска развития постменопаузального остеопороза на основе 140 локусов кандидатных генов и результатов полногеномного анализа ассоциаций (GWAS). Впервые построены полигенные шкалы риска развития заболевания и установлены модели прогнозирования остеопоретических переломов с учетом уровня МПКТ у женщин из Волго-Уральского региона в целом, а также для женщин русской и татарской этнической принадлежности. Впервые выявлена ассоциация пониженного уровня метилирования гена *RUNX2* с переломами и низким уровнем МПКТ в коморбидном состоянии у женщин.

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

По теме диссертационной работы опубликовано 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.

#### **Научные статьи:**

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. (Web of Science и Scopus, IF 0,19, Q3).
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, IF 0,159, Q4).
3. Bulat I. Yalaeв, Anton V. Tyurin, Regina I. Mirgalieva, Elza K. Khusnutdinova, Rita I. Khusainova Investigating The Role Of Osteoprotegerin Gene Polymorphic Variants In Osteoporosis // Russian Open Medical Journal. 2021. 10(1): 1–4. (Web of Science и Scopus, IF 0,14, Q4).
4. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Эпигенетика остеопороза // Медицинская генетика. 2018. №6. С. 10–17. (IF 0,351, ВАК).
5. Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Нурлыгаянов Р.З., Хусаинова Р.И. Фармакогенетические основы терапии бисфосфонатами // Молекулярная медицина. 2020. Т. 18. №3. С. 3–10. (IF 0,267, ВАК).
6. Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Нурлыгаянов Р.З., Хусаинова Р.И. Роль микроРНК при многофакторных заболеваниях соединительной ткани // Терапия. 2020. Т.6. – №6. С. 35–39. (IF 0,527, ВАК).
7. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Исследование генетических и эпигенетических факторов развития остеопороза // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. №8. С. 65–66. (IF 0,351, ВАК).
8. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Полиморфизм сайтов связывания микроРНК как фактор риска развития остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2020. Т.23. №2. С. 208–210 (IF 0,686, РИНЦ).
9. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с первичным остеопорозом у мужчин и женщин // Доклады Башкирского университета. 2018. Т.3. №4. С. 483–489. (IF 0,118, РИНЦ).

#### **6. Специальность, которой соответствует диссертация**

Работа «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» соответствует формуле специальности 1.5.7 генетика, биологические науки. В работе исследованы молекулярно-генетические основы остеопороза, проведен поиск генетических и эпигенетических маркеров остеопоретических переломов различных локализаций, низкого уровня МПКТ в отдельности и в коморбидном состоянии. Используются современные методы молекулярно-генетического и биоинформатического

анализа, позволяющие оценить индивидуальный риск развития заболевания на основе клинико-генетических моделей.

#### **7. Ценность научных работ соискателя.**

Представленные в работе результаты вносят значительный вклад в понимание фундаментальных основ патогенеза и молекулярно-генетических механизмов формирования переломов и низкого уровня МПКТ в отдельности и в коморбидном состоянии. Выявлены прогностически значимые маркеры развития патологий, что послужит основой для разработки диагностического комплекса, позволяющего определить риск развития ОП у женщин и мужчин с целью проведения профилактики, ранней диагностики и превентивного лечения для каждого пациента в рамках реализации концепции персонализированной медицины. Созданные клинико-генетические модели диагностики риска развития остеопороза будут внедрены в практику.

#### **8. Научная зрелость соискателя**

Ялаев Б.И. выполнил большую экспериментальную и теоретическую работу по изучению молекулярно-генетического патогенеза остеопороза у женщин и мужчин с учетом локализации патологического процесса и получил важные научные результаты, обобщив их в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Ялаев Б.И. самостоятельно проводил все этапы экспериментальных исследований, а также тщательную обработку и анализ результатов работы. Он успешно освоил современные методы молекулярно-генетического анализа генома человека и статистической обработки результатов исследования. Ялаев Б.И. характеризуется целеустремленностью и трудолюбием, является сложившимся исследователем, способным самостоятельно выполнять научные исследования.

#### **9. Проверка диссертации на заимствованного 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 90% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов

формирования остеопороза», представленной 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 Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» 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 Ялаева Булата Илдусовича 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., профессор Коган Игорь Юрьевич.

**Солодилову Марию Андреевну** – доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России) (305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.), тел. +7 (4712) 58-81-32, e-mail: solodilovama@kursksmu.net, сайт: <https://kurskmed.com/>, ректор ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России д.м.н., профессор Лазаренко Виктор Анатольевич.

**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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России), 191015. г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел. 8 (812) 303-50-01, факс: 8 (812) 303-50-35, e-mail: rectorat@szgmu.ru, сайт: www.szgmu.ru, ректор ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России д.м.н. Сайганов Сергей Анатольевич.

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)