



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru
Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

27.01.2022 № 17101-931.1-110

На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



Захаров В.П.

«27» января 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Института биохимии и генетики
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
о диссертационной работе
Ялаева Булата Илдусовича**

Диссертационная работа Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза» 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 (ИБГ УФИЦ РАН).

В период подготовки диссертации с 2017 по 2021 годы соискатель Ялаев Булат Илдусович обучался в очной аспирантуре в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по направлению подготовки 06.06.01 – биологические науки, направленность (профиль) 1.5.7 – генетика. С августа 2021 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека.

В 2017 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» по специальности 06.04.01 – биология.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 году Институтом Биохимии и Генетики - обособленным структурным подразделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

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

Кандидатские экзамены сданы 18 июня 2018 г. (История и философия науки (биологические науки)), 27 июня 2018 г (Иностранный язык (английский)), 22 июня 2021 года (Генетика).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, протокол № 11 от 14.11.2017 года.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы.

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 4 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 клинико-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.

Личный вклад автора.

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем д.б.н., доц. Р.И. Хусаиновой. Автор самостоятельно изучил отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации, лично написал рукопись данной работы, а также непосредственно участвовал в подготовке материалов к публикациям и их написании. Соискатель самостоятельно проводил экспериментальную работу, обрабатывал, анализировал и обобщал полученные результаты.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных молекулярно-генетических методов 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.

Научная новизна.

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 – исследования полиморфных вариантов гена остеопротегерина, сайтов связывания микроРНК в таргетных генах, профиля метилирования ДНК, в генах чувствительности к антирезорбтивной терапии и полигенная оценка риска совместно с данными репликации GWAS для оценки индивидуального риска развития ОП у мужчин и женщин из Волго-Уральского региона России. Установлены модели прогнозирования постменопаузального остеопороза у женщин из Волго-Уральского региона в целом, а также для женщин русской и татарской этнической принадлежности в целом и по отдельности на основе построения полигенных шкал риска развития заболевания. Впервые выявлен предиктор остеопороза – пониженный уровень метилирования гена *RUNX2* с переломами и низким уровнем МПКТ в коморбидном состоянии у женщин.

Практическая значимость результатов.

Результаты поиска генетических маркеров вносят значительный вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов развития риска переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин из Волго-Уральского региона России. Результаты анализа профиля метилирования и моделей полигенной оценки риска будут использованы для разработки патента «Способ прогнозирования остеопороза», который позволит проводить скрининг пациентов, предрасположенных к развитию остеопороза, с целью последующего мониторинга и проведения профилактических мероприятий. Полученные данные позволили выявить потенциальную применимость и релевантность метода полигенной оценки риска для разработки персонализированной генетической диагностики остеопороза в клинической практике и системе профилактики

здравоохранения Российской Федерации с учетом этнического компонента популяции Волго-Уральского региона.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.

По теме диссертационной работы опубликовано 21 печатных работ, 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. (Scopus, IF 0,159, Q4).
3. Bulat I. Yalaev, 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).

Другие публикации:

1. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Изучение роли полиморфизма сайтов связывания микроРНК в формировании остеопороза. В кн.: Ломоносов-2018, Москва, 2018: материалы. Москва: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. С. 1.
2. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Поиск ассоциаций полиморфизма сайта связывания микроРНК гена VDR с остеопорозом. В кн.: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины, Томск, 2018: материалы. Томск: Томский государственный университет. С. 145-147.
3. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с первичным остеопорозом у мужчин и женщин. В кн.: Генетическая организация и молекулярные механизмы функционирования живых систем, Звенигород, 2018: материалы. Звенигород: пансионат «Звенигородский» Российской академии наук. С. 127.
4. Ryabchikova N.R., Safuanova G.SH., Minniakhmetov I., Karunas A., Yalaev B., Shut E., Latypov R., Khusnutdinova E. Down-regulation of mir-203-b in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. В кн.: 20- Congress of the European Hematology Association, Вена, 2015: материалы. Вена: Haematologica. С. 686.
5. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена остеопротегерина и сайтов связывания микроРНК с развитием остеопороза. В кн.: Ломоносов-2020, Москва, 2020: материалы. Москва: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. С. 1-2.
6. Tyurin A., Shapovalova D., Yalaev B., Khusainova R. Search for associations of microRNA target sites with osteoarthritis of various localization: a case-control study. В

кн.: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases 2020, Виртуальный конгресс, 20-22 августа, Барселона, 2020: материалы

7. Yalaev B., Tyurin A., Khusainova R. Polymorphism of miRNA target sites as a risk factor for fractures and osteoporosis. В кн.: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases 2020, Виртуальный конгресс, 20-22 августа, Барселона, 2020: материалы

8. Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Нурлыгаянов Р.З., Хусаинова Р.И. Роль полиморфных вариантов гена остеопротегерина, рецептора витамина d и сайтов связывания микроРНК в развитии остеопороза. В кн.: Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии Уфа, 13-14 ноября 2020 г. 2020: материалы. С. 164-171.

9. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Изучение полиморфных локусов сайтов связывания микроРНК у пациентов с первичным остеопорозом. В кн.: Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии, Москва, 2021: материалы. Москва: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ. С. 78-80.

10. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Поиск эпигенетических маркеров формирования остеопороза В кн.: Ломоносов-2021, Москва, 2021: материалы. Москва: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. С. 1-2.

11. Yalaev B., Khusainova R. Search for epigenetic markers of osteoporosis formation // Bone Reports. Volume 14, Supplement, April 2021, 101041.

12. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Полигенная оценка риска развития остеопороза у женщин постменопаузального возраста. В кн.: «Международная научно-практическая конференция «Медицинская наука в эру цифровой трансформации», Курск, 2021: материалы. Курск: Курский государственный медицинский университет. С. 307-309.

Таким образом, требования по полноте опубликования основных научных результатов соблюдены. Препятствий по критериям: «Опубликованность. Количество статей в рецензируемых журналах. Количество рецензируемых журналов» для принятия диссертации к публичной защите нет.

Диссертационное исследование Ялаева Булата Илдусовича соответствует п.16 – «Генетические основы селекции. Генетика количественных признаков. Гибридизация. Гетерозис. Инбридинг», п. 17 «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия», о чем свидетельствуют полученные автором данные о взаимосвязи рискованных полиморфных вариантов с клиническими проявлениями фенотипов остеопороза.

Учитывая актуальность темы диссертационной работы Ялаева Булата Илдусовича «Исследование генетических и эпигенетических факторов формирования остеопороза», её научную значимость, новизну полученных результатов, высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, аргументированность выводов, Ученый совет ИБГ УФИЦ РАН считает, что диссертационное исследование является научно-квалификационной работой, в которой даны решения поставленных задач.

Результаты исследования достоверны. Выводы адекватны используемым методам и соответствуют поставленным задачам. Научные положения и выводы базируются на результатах собственных исследований автора.

Диссертационное исследование Ялаева Булата Илдусовича 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 свидетельствуют пункты 16 и 17 «Паспорта специальности».

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7 – «Генетика» в диссертационном совете Д 002.198.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Заключение принято на заседании Ученого совета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального

государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Присутствовало на заседании 18 человек. Результаты голосования:

«за» - 18 чел., «против» – 0, воздержались – 0, протокол № 8 от 12.10.2021 года.

Председатель Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н., профессор, член-корр. РАО



Хуснутдинова Э.К.

Ученый секретарь Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н.

Гималов Ф. Р.