



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

25.11.2025

№ 14101-931.8-1884

На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель руководителя по научно-организационной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук

Шаяхметов Ильдус Фаятович

«25» ноября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук о диссертационной работе
Асадуллиной Дилары Динаровны**

Диссертационная работа «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком» выполнена в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

В период подготовки диссертации с 2021 по 2025 годы соискатель Асадуллина Дилара Динаровна обучалась в очной аспирантуре в Институте биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по направлению подготовки 1.5.7. «Генетика» биологические науки. С февраля 2021 года по декабрь 2023 года работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека. С декабря 2023 года по настоящее

время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории статистической мультиомики и биоинформатики.

В 2019 г. Асадуллина Дилара Динаровна окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по специальности «Фармация».

Научный руководитель – Гилязова Ирина Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент, старший 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.

Справка №25-23 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам «История и философия науки (биологические науки)» («отлично», 16 июня 2022 г.), «Иностранный язык (английский)» («отлично», 24 июня 2022 г.) выдана 12.04.2023 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы». Справка № 98/652.3 о сдаче кандидатского экзамена по научной специальности 1.5.7. «Генетика» («отлично», 24 июня 2024 г.) выдана 22.09.2025 г. УФИЦ РАН.

Тема диссертации утверждена на заседании Учёного совета Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, протокол №9 от 17.11.2021.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы.

Диссертационная работа Асадуллиной Д.Д. посвящена изучению функциональной значимости экзосомальных микроРНК в качестве молекулярно-генетических биомаркеров эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком.

В диссертационной работе Асадуллиной Дилары Динаровны проведен комплексный анализ профиля экзосомальных микроРНК у пациентов со

светлоклеточной почечно-клеточной карциномой, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Проведён количественный анализ экспрессии микроРНК методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени, а также полногеномное бисульфитное секвенирование для высокоточного анализа паттернов метилирования, что позволило установить уровни экспрессии и метилирования ключевых микроРНК и выявить различия между группами пациентов с разным ответом на терапию. Выявлена корреляция между степенью изменения экспрессии микроРНК, участвующих в иммунном ответе и выраженностью ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. Обнаружена ассоциация полиморфного локуса rs2910164 гена микроРНК-146а с высоким риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Личный вклад автора.

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. Соискателем самостоятельно изучена зарубежная и отечественная литература по теме диссертации. Личный вклад соискателя заключается в планировании и проведении экспериментов по выделению и анализу экзосомальных микроРНК из образцов венозной крови пациентов, получавших иммунотерапию, применении методов количественной ПЦР в реальном времени для оценки уровня экспрессии целевых микроРНК, обработке и анализе полученных данных. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата, а также материалов для публикаций проводилась автором лично.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Полученная достоверность результатов в ходе комплексного изучения роли экзосомальных микроРНК как биомаркеров эффективности иммунотерапии при светлоклеточном почечно-клеточном раке подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке с использованием современных молекулярно-биологических, генетических и статистических методов.

Презентация результатов исследования осуществлялась на международных и российских конференциях.

Научная новизна.

Впервые проведено молекулярно-генетическое исследование пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Впервые проведён анализ экспрессии экзосомальных микроРНК у пациентов до и после терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Впервые выявлены микроРНК, демонстрирующие различные уровни экспрессии до и после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Сопоставление полученных молекулярных данных с клиническими характеристиками пациентов показало, что статистически значимые изменения экспрессии отдельных микроРНК коррелировали с положительным ответом на терапию, согласно критериям оценки ответа на терапию солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1.).

Выполнен анализ ассоциации полиморфных вариантов rs2910164 и rs57095329 в регуляторной области гена *miR-146a-5p* с риском развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Практическая значимость.

Выполненная работа имеет как фундаментальное, так и практическое значение. Полученные новые экспериментальные данные расширяют и углубляют молекулярные и биохимические представления о роли экзосомальных микроРНК в регуляции иммунного ответа и эффективности иммунотерапии при светлоклеточном почечно-клеточном раке. Практическая значимость работы заключается в возможности создания системы молекулярно-генетических маркеров для персонализированного подхода к назначению иммунотерапии в будущем, что позволит повысить эффективность лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Научные статьи:

1. Асадуллина Д.Д., Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Измайлова С.М., Гилязова Г.Р., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Экзосомальные микроРНК-146а и микроРНК-424 как возможные предикторы ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме// Генетика. – 2024. – Т. 60, №3. – С.367-374. –DOI 10.1134/S1022795424030025.

2. Гилязова И.Р., Асадуллина Д.Д., Иванова Е.А., Измайлов А.А., Кудлай Д.А., Гилязова Г.Р., Галимова Э.Ф., Ермаков И.Б., Рахимов Р.Р., Попова Е.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Хуснутдинова Э.К., Павлов В.Н. Экзосомальные микроРНК как возможные предикторы противоопухолевой эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме // Молекулярная медицина. – 2023. – Т.21, №4. – С. 40-49. – DOI 10.29296/24999490-2023-04-06.

3. Ivanova E, Asadullina D, Gilyazova G, Rakhimov R, Izmailov A, Izmailov A, Pavlov V, Khusnutdinova E, Gilyazova I. Exosomal MicroRNA Levels Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma // Biomedicines. – 2023. – 11 (3). – P.801. – DOI 10.3390/biomedicines11030801.

4. Гилязова И.Р., Измайлов А.А., Асадуллина Д.Д., Иванова Е.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Предикторы эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме // Урология. – 2023. – №6. – С. 10-14.

5. Гилязова И.Р., Асадуллина Д.Д., Иванова Е.А., Рахимов Р.Р., Измайлов А.А., Бермишева М.А., Гилязова Г.Р., Шарифгалеев И.А., Урманцев М.Ф., Попова Е.В., Сафиханов Р.Я., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Герминальные мутации как возможные биомаркеры эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов с почечно-клеточной карциномой // Научные результаты биомедицинских исследований. –2022. – Т.8, №2. – С.164-179. – DOI 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-3.

6. Асадуллина Д.Д., Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Рахимов Р.Р., Насретдинов А.Ф., Измайлов А.А., Гилязова Г.Р., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации полиморфных вариантов микроРНК-146a (rs57095329 и rs2910164) с эффективностью терапии почечно-клеточного рака ингибиторами контрольных точек иммунитета // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 11-15. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.07.11-14

7. Ivanova E, Asadullina D, Rakhimov R, Izmailov A, Galimov Sh., Pavlov V., Khusnutdinova E., Gilyazova I. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events // Non-coding RNA Research. –2022. –7(3). – P.159-163. –DOI 10.1016/j.ncrna.2022.06.004.

Материалы научных конференций:

1. Гилязова И.Р., Измайлов А.А., Иванова Е.А., Асадуллина Д.Д., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Измайлова А.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль экзосомальных микроРНК в прогнозировании ответа на терапию препаратами ИКТИ у пациентов с метастатической светлоклеточной почечно-клеточной карциномой // Вопросы Онкологии. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи». –2023. –Т. 69, №3s. –С.116-117.

2. Асадуллина Д.Д., Иванова Е.А., Насретдинов А.Ф., Попова Е.В., Ермаков И.Б., Измайлов А.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К., Гилязова И.Р. Предикторы эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме // Вопросы Онкологии. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи». –2023. –Т. 69, № 3s. –С. 475-476.

3. Иванова Е.А., Асадуллина Д.Д., Гилязова Г.Р., Рахимов Р.Р., Измайлов А.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К., Гилязова И.Р.. Ассоциация экспрессии экзосомальных микроРНК с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета при почечно-клеточной карциноме. // Биосистемы: Организация, Поведение, Управление. Тезисы докладов 76-й Всероссийской с

международным участием школы-конференции молодых ученых. Нижний Новгород. – 2023. –С. 134.

4. Иванова Е.А., Гилязова И.Р, Асадуллина Д.Д., Рахимов Р.Р., Гилязова Г.Р., Измайлов А.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация функционального полиморфного варианта микрорнк-146а с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений при почечно-клеточной карциноме. // Журнал Теоретической И Клинической Медицины. Материалы конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации». –2022. –№ 4. –С. 172-173.

Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, все основные положения и результаты, выносимые на защиту.

В представленных соискателем работах, отражающих основные результаты диссертации, отсутствуют недостоверные сведения. В тексте диссертации «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком» нет заимствований без соответствующих ссылок на авторов и источники.

Диссертационное исследование Асадуллиной Дилары Динаровны соответствует паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика, биологические науки (пункт 19– Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия).

Диссертация «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком» Асадуллиной Дилары Динаровны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика. Заключение принято на заседании Учёного совета в Институте биохимии и генетики– обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Присутствовало на заседании 18 членов учёного совета. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от 25.11.2025

Председатель Учёного совета
ИБГ УФИЦ РАН,
доктор биологических наук



А.С. Карунас

Учёный секретарь Учёного совета
ИБГ УФИЦ РАН,
доктор биологических наук

М.А. Бермишева