

**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 10.12.2025 (десятое декабря две тысячи двадцать пятого года)
(протокол № 9/1)

по принятию к защите диссертационной работы Асадуллиной Дилары Динаровны на тему «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Председатель комиссии: д.б.н., доцент Корытина Гульназ Фаритовна

Члены комиссии:

д.б.н., профессор, Хидиятова Ирина Михайловна

д.м.н., профессор, Викторова Татьяна Викторовна

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории статистической мультиомики и биоинформатики Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН) Асадуллиной Дилары Динаровны «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Научный руководитель: Гилязова Ирина Ришатовна, к.б.н., 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 (ИБГ УФИЦ РАН).

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Поиск молекулярно-генетических маркеров эффективности и безопасности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком является крайне актуальной задачей современной онкологии. Иммунотерапия показала высокий потенциал в лечении данного заболевания, однако вариабельность ответов у пациентов и риск развития серьезных побочных эффектов требуют разработки точных биомаркеров для прогнозирования эффективности и безопасности терапии.

Современные генетические исследования смещают фокус на изучение экзосомальных микроРНК как перспективных молекулярных маркеров для оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком. Экзосомальные микроРНК играют ключевую роль в межклеточной коммуникации и модуляции опухолевого микросреды, что делает их удобными и информативными биомаркерами. Анализ их

профиля позволяет не только лучше понять генетические и молекулярные механизмы реакции на терапию, но и способствует развитию персонализированных подходов, направленных на повышение безопасности и эффективности лечения.

Таким образом, использование экзосомальных микроРНК в качестве маркеров открывает новые перспективы в генетической диагностике и мониторинге иммунотерапии ингибиторами контрольных точек почечно-светлоклеточного рака почки.

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

Формирование научной концепции диссертационного исследования, включая выбор направления работы и постановку исследовательских целей, осуществлялось автором в тесном сотрудничестве с научным руководителем к.б.н., доцентом Гилязовой Ириной Ришатовной. Автором проведено детальное изучение российских и международных научных источников по проблематике диссертации, выполнено самостоятельное написание полного текста работы и обеспечено непосредственное участие в создании материалов для научных публикаций и их подготовке к печати. Весь спектр экспериментальных исследований реализован автором лично без привлечения сторонних исполнителей. Автор проявил активную роль в процессе подготовки научных статей на основе полученных результатов исследования. В ходе выполнения диссертационной работы автор убедительно показал свою компетентность в самостоятельном планировании и проведении экспериментов, получении достоверных экспериментальных данных, их последующем анализе и грамотной научной интерпретации полученных результатов.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность результатов подтверждается проведением исследования на репрезентативных выборках с использованием современного высокотехнологичного оборудования, применением адекватных методов и подходов молекулярно-генетического анализа и статистической обработки данных. По результатам диссертации опубликовано 5 экспериментальных статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК. Основные результаты научной работы представлены в виде стеновых и устных докладов на Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2023); 77-й научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» (Самарканд, 2023); Международной конференции «Генетические технологии в трансляционной биомедицине» (Томск, 2023); I Всероссийской конференции с международным участием «Персонализированная медицина и современные генетические технологии» (Уфа, 2023); 76-й Всероссийской школе-конференции молодых ученых с международным участием (Нижний Новгород, 2023); II Евразийском конгрессе урологов (Уфа, 2023); Международном конгрессе по фундаментальной и клинической урологии и онкоурологии (Уфа, 2024); 13th Emirates International Urological Conference (Дубай, 2024).

4. Научная новизна и практическая значимость

Впервые проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком (скПКР) из Республики Башкортостан, получавших терапию ИКТИ, с уникальной коллекцией из 50 образцов плазмы до и после лечения. Проанализирована экспрессия экзосомальных микроРНК, выявлено пять различных молекул (miR-126-3p, miR-146a-5p, miR-424-5p, miR-34a-5p, miR-210-3p), статистически значимо изменяющихся у пациентов, отвечающих на терапию согласно критериям оценки ответа на терапию солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1.). Изучена ассоциация полиморфизмов в регуляторных областях микроРНК с риском тяжёлых иммуноопосредованных побочных эффектов. Показано, что эти микроРНК формируют регуляторную сеть, влияющую на эффективность терапии через сигнальные пути NF-кБ и PI3K/AKT.

Также впервые проведено полногеномное бисульфитное секвенирование ДНК, выявлены дифференциально метилированные регионы генов миРНК, коррелирующие с их экспрессией и ключевыми сигнальными путями.

Результаты значительно расширяют понимание генетических основ эффективности ИКТИ при скПКР, идентифицируют предиктивные биомаркеры, которые могут быть использованы в клинической практике для оценки ответа на терапию.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 из которых опубликованы в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и/или Scopus.

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 миРНК-146а и миРНК-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 (WOS, SCOPUS, Q4, ВАК, Глава 3.1).
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 миРНК 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 (ВАК, Глава 3.1).
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 (WOS, SCOPUS, Q1, Глава 3.1, Глава 3.3).
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. DOI: 10.18565/urology.2023.6.122-126, обзор (SCOPUS, Q4, ВАК, глава 1).
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, обзор (SCOPUS, Q3, ВАК, глава 1).
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 миРНК-146а (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 (ВАК, Глава 3.2).
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 (WOS, SCOPUS, Q2, Глава 3.1, Глава 3.2).

Материалы научных конференций:

1. Гилязова И.Р., Измайлова 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, №3с. –С.116-117.
2. Асадуллина Д.Д., Иванова Е.А., Насретдинов А.Ф., Попова Е.В., Ермаков И.Б., Измайлова 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, № 3с. –С. 475-476.
3. Иванова Е.А., Асадуллина Д.Д., Гилязова Г.Р., Рахимов Р.Р., Измайлова 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., Измайлова 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.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование Асадуллиной Дилары Динаровны соответствует паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика. Области исследования: «Персонализированный подход в терапии», «Молекулярная диагностика», «Фармакогенетика», «Онкогенетика урологических новообразований».

7. Ценность научных работ соискателя.

Полученные данные позволяют углубить знания о молекулярно-генетических маркерах эффективности иммунотерапии у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком. Экзосомальные микроРНК, благодаря своей стабильности и участию в регуляции рецепторов иммунных контрольных точек, выступают перспективными биомаркерами для прогнозирования ответа на лечение. Эти маркеры имеют значение для разработки персонализированных схем терапии, улучшая клинические результаты и минимизируя риски избыточного лечения, что является важным шагом в развитии молекулярно-генетической онкологии.

8. Научная зрелость соискателя

Асадуллина Д.Д. выполнила большой объём экспериментальной и теоретической работы по проблематике темы диссертационной работы. При непосредственном участии Асадуллиной Д.Д. были выполнены все этапы исследований, а также обработка, анализ, и оформление полученных результатов в виде рукописей, опубликованных в высокорейтинговых научных изданиях. Асадуллина Д.Д. показала себя как высококвалифицированный, грамотный и ответственный исследователь, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки и обладающий всеми необходимыми знаниями и навыками, присущими специалистам в области генетики.

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 85,65% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Асадуллиной Дилары Динаровны «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) 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 Асадуллиной Дилары Динаровны «Молекулярно-генетические маркеры эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком» 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 Асадуллиной Дилары Динаровны 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:

Любченко Людмилу Николаевну – доктора медицинских наук, профессора, заведующую отделом молекулярной генетики и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра Радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3), тел.: +7 (495) 150-11-22, e-mail: contact@nmicr.ru, сайт: <https://new.nmicr.ru/>

Глотова Олега Сергеевича – доктора биологических наук, начальника Московского геномного центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы" (115580, г. Москва, Ореховый бульвар, дом 49, корпус 1), тел.: +7 (495) 396-66-68, e-mail: dcli@zdrav.mos.ru, сайт: <https://dcli.ru/>

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 научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 612-86-07, e-mail: mgnc@med-gen.ru, сайт: <https://med-gen.ru/>, директор д.м.н., профессор, академик РАН Кузев Сергей Иванович

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д.б.н., доцент Корытина Гульназ Фаритовна (по специальности 1.5.7. Генетика)

Члены комиссии:

д.б.н., профессор Хидиятова Ирина Михайловна (по специальности 1.5.7. Генетика)

д.б.н., профессор Викторова Татьяна Викторовна (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: 10.12.2025 (Десятое декабря две тысячи двадцать пятого года)