

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 апреля 2022 года № 5

О присуждении Савельевой Ольге Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация: «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы» по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) принята к защите 15 февраля 2022 (протокол заседания №2/3) диссертационным советом 24.1.218.01, созданным на базе Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, город Уфа, Проспект Октября, 71, лит. 1Е; сайт организации: <http://ufaras.ru/>). Создание диссертационного совета утверждено приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 271/нк от 13 ноября 2018 года (частичные изменения от 30 октября 2020 года № 661/нк, 03 июня 2021 года № 561/нк, 25 января 2022 года № 75/нк, 22 марта 2022 года №257/нк).

Текст диссертации размещен на сайте Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук 04 февраля 2022 г. (<http://ibg.anrb.ru/dissertaciya-savelevoj-olgi-nikolaevny/>).

Соискатель Савельева Ольга Николаевна 30 июня 1994 года рождения.

В 2017 году соискатель окончил магистратуру биологического факультета ФГБОУ ВО «Башкирского государственного университета» по направлению 06.04.01 Биология (протокол № 3 от 23 июня 2017 года).

В период подготовки диссертации с 01.10.2017 по 30.09.2021 годы соискатель Савельева Ольга Николаевна обучалась в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Башкирского государственного университета» по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки (протокол №1 от 15 июня 2021), направленность (профиль) образовательной программы 03.02.07 - Генетика (биологические науки). Диплом об окончании аспирантуры и справка об обучении № 58-21 от 02.09.2021, сведения о кандидатских экзаменах по дисциплине «История и философия науки (биологические науки)» от 24 мая 2018 года, кандидатский экзамен по предмету «Иностранный язык (английский)» от 25 мая 2018 года, кандидатский экзамен по специальности «03.02.07 - Генетика» от 21 января 2020 года прилагаются к личному делу.

С июля 2021 года по настоящее время соискатель занимает должность 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.

Диссертационная работа выполнена на кафедре генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» совместно с лабораторией молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Карунас Александра Станиславовна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Башкирский

государственный университет, биологический факультет, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины.

Официальные оппоненты:

Пчелина Софья Николаевна, доктор биологических наук, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Глотов Андрей Сергеевич, доктор биологических наук, руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию (отзывы прилагаются).

Официальный оппонент д.б.н. Глотов Андрей Сергеевич в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, высказал следующие замечания и вопросы: 1. Что соискатель подразумевает под смешанной этнической принадлежностью? 2. Почему количество вариантов генов, ассоциированных с БА, при мета-анализе оказалось больше, чем в отдельных этнических группах? 3. Как объяснить факт того, что с многими признаками ассоциированы «частые», а не редкие аллели? 4. На какой этнической группе был проведен анализ метилирования промоторных областей генов? Высказана рекомендация о возможности проведения сравнительной оценки частот аллелей генов, по которым были получены статистически значимые различия, у детей и взрослых пациентов с БА. Незначительные замечания касались оформления основного текста работы.

Официальный оппонент д.б.н. Пчелина Софья Николаевна в своем положительном отзыве отмечает, что данная работа одна из первых в стране описывает различные модели шкал генетического риска развития полигенных

заболеваний, в частности БА, а результаты исследования имеют теоретическую и практическую значимость. Относительно представленной работы Пчелиной Софьей Николаевной был озвучен ряд уточняющих вопросов: 1. Что известно о паттерне метилирования исследованных генов в периферической крови по литературным данным? 2. Почему не был сопоставлен паттерн метилирования генов между группами пациентов с частично и хорошо контролируемым течением заболевания? Оппонент высказал небольшие замечания по поводу формулировки названия и положения диссертационной работы.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны на тему «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, доцента Карунас Александры Станиславовны, в которой представлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное фундаментальное и прикладное значение в области медицинской генетики. Диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор Савельева Ольга Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Соискатель Савельева О.Н. дала исчерпывающие ответы на вопросы д.б.н. Глотова Андрея Сергеевича и д.б.н. Пчелиной Софьи Николаевны, которые полностью удовлетворили оппонентов. На вопросы оппонента д.б.н. Глотова А.С. Савельева О.Н. указала на то, что: 1. В выборку индивидов смешанной этнической принадлежности были включены больные и здоровые индивиды, имеющие различное происхождение со стороны отца и матери русское, татарское или башкирское. 2. Выявление при мета-анализе большего

числа генов, ассоциированных с развитием БА, чем при анализе отдельных этнических групп, связано с увеличением общего объема выборки и таким образом уровня статистической мощности, а также с тем, что по локусам, которые показали ассоциацию только при мета-анализе при их исследовании в отдельных этнических группах были выявлены тенденции к ассоциации одних и тех же аллелей, свидетельствующие об однонаправленности эффекта, которые при сложении выборок в сумме показали уровень статистической значимости. 3. В данном исследовании с риском развития БА ассоциированы как частые, так и редкие аллельные варианты генов, что соответствует различным моделям развития многофакторных заболеваний, в том числе “common disease, common variant”. Ассоциация частого аллеля с риском развития БА может быть связана с тем, что когда-то носители частых вариантов были более эволюционно приспособлены к средовым факторам, но одновременно предрасположены к развитию аллергических заболеваний, в частности БА, и произошло увеличение распространения числа данных аллелей риска в популяции. 4. Анализ метилирования проведен на этнической группе русских и татар.

Соискатель Савельева О.Н. также подробно ответила на вопросы, предложенные Пчелиной Софьей Николаевной отметив, что: 1. Основная часть работ, посвященных изучению паттерна метилирования данных генов у больных БА проведена с использованием клеток буккального эпителия и эпителиальных клеток дыхательных путей, поэтому данные работы более подробно отражены при обсуждении полученных результатов. По литературным данным дифференциальное метилирование CpG сайтов генов *GLCCII*, *HRH1*, *AOC1* в крови ассоциировано с развитием многофакторных заболеваний, курением и воздействием внешних факторов (например, загрязнением воздуха). 2. Сравнение паттерна метилирования между группами пациентов с частично и хорошо-контролируемым течением заболевания нами было проведено, но статистически значимых различий

выявлено не было, поэтому данные результаты не были включены в основной текст работы.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктором медицинских наук, профессором Чурносовым Михаилом Ивановичем, и утвержденном кандидатом физико-математических наук, проректором по науке и инновациям Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Репниковым Николаем Ивановичем, указала, что результаты диссертационного исследования существенно дополняют опубликованные ранее данные о генетической предрасположенности к БА и чувствительности пациентов с БА к лечению, имеют большую научно-практическую ценность в области генетики и медицины, могут быть рекомендованы для включения в образовательные программы при подготовке специалистов в области генетики человека, медицинской генетики и других медицинских специальностей.

В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы, высказаны следующие замечания и вопросы уточняющего характера: 2) учитывались ли при изучении ассоциаций какие-либо ковариаты? 3) какие критерии использовались при отборе полиморфных локусов для настоящего исследования?

На замечания и вопросы, заданные ведущей организацией, Савельева О.Н. глубоко, всесторонне и исчерпывающе дала ответы, которые отражены в стенограмме заседания. Отвечая на вопросы Савельева О.Н. отметила, что в данной работе выполнен анализ ассоциаций исследованных полиморфных

локусов генов с риском развития БА, с возрастом манифестации, тяжестью и уровнем контроля течения заболевания, а также проведен анализ variability количественных показателей функции внешнего дыхания и уровня общего иммуноглобулина Е в зависимости от генотипов полиморфных локусов в группах индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, дополнительные ковариаты не учитывались. Отвечая на третий вопрос ведущей организации Савельева О.Н. указала, что полиморфные локусы для исследования выбраны на основании данных о патогенезе заболевания и участии белковых продуктов генов в метаболизме препаратов, используемых для терапии БА, их функциональной значимости, а также на основании данных полногеномных исследований ответа на терапию БА и частоты встречаемости полиморфных вариантов в различных популяциях.

В заключении отзыва ведущей организации отмечается, что диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны на тему «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) 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 ее автор Савельева Ольга Николаевна заслуживает присуждения ученой степени по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) (отзыв прилагается). Отзыв ведущей организации заслушан и одобрен на заседании кафедры медико-биологических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 13 от 14 марта 2022 года.

Соискатель имеет 31 опубликованную научную работу по результатам диссертации, из которых 9 статей в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных ВАК МОН РФ на соискание ученой степени кандидата биологических наук, в том числе 4 статьи, индексируемых в международных базах Web of Science или Scopus. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Результаты исследования были представлены на различных российских и международных конференциях. Публикации соискателя посвящены исследованию генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов или ассоциированных с чувствительностью к терапии БА по данным GWAS.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мурзина Р.Р., Савельева А.Н., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов генов аргиназ (*ARG1*, *ARG2*), участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, в развитии и течении бронхиальной астмы // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 391-398 (WoS, Scopus).

2. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Савельева О.Н., Гималова Г.Ф., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы // Генетика. – 2019. – №.12. С. 1424-1432 (WoS, Scopus).

3. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей // Якутский медицинский журнал. – 2020. – №4 (72). – С. 20-23 (WoS).

4. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) с развитием

бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2021. – № 31(6). – С. 729-738 (Scopus).

5. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*) и гена кортикотропин-рилизинг-гормона (*CRHR1*) с развитием и течением бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – № 1 (85). – С. 37-40 (ВАК).

6. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мурзина Р.Р., Савельева А.Н., Актаева Е.Е., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Загидуллин Ш.З., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2020. – № 8 (217). – С. 92-94 (ВАК).

7. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Савельева О.Н., Гималова Г.Ф., Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов и уровня метилирования генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов // Медицинская генетика. – 2020. – № 8 (217). – С. 95-97 (ВАК).

8. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Фармакогенетика бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2019. – № 4. – С. 3-23 (ВАК).

9. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (*ADRB2*) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т.13. – № 5 (77). – С. 69-75 (ВАК).

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва:

1. Отзыв доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» Ижевской Веры Леонидовны. Отзыв положительный, без замечаний.

2. Отзыв доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Зинченко Рены Абульфазовны. Отзыв положительный, без замечаний.

3. Отзыв кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела экологической и медицинской биохимии, биотехнологии Института биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» Соловьевой Натальи Алексеевны. Отзыв положительный, без замечаний.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Савельевой Ольги Николаевны является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным с использованием современных методов молекулярно-генетического и биоинформатического анализа, имеющим высокую актуальность и научно-практическую значимость. Отмечено, что диссертация выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор Савельева Ольга Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Выбор оппонентов обосновывается следующим:

Глогов Андрей Сергеевич – доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика), руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта", является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики, применения технологии массового параллельного секвенирования, имеет многочисленные научные публикации, представляющие результаты исследований наследственных и многофакторных заболеваний.

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика), руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является высококвалифицированным специалистом в области генетики многофакторных заболеваний, что предполагает возможность всестороннего анализа оппонируемой работы.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие быть оппонентами диссертационной работы Савельевой Ольги Николаевны.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ведутся исследования, связанные с изучением молекулярно-генетических основ мультифакториальных заболеваний человека. Сотрудники университета публикуют свои работы в ведущих российских и зарубежных научных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана современная научная концепция изучения молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии БА с использованием различных подходов: ассоциативный анализ полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, с риском развития и тяжестью течения БА; анализ метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *HRH2*, *AOC1*, *ARG2*, *GLCCII* у больных БА и контрольной группы индивидов; полигенная оценка риска развития, начала БА в детском возрасте и тяжелого течения заболевания с использованием полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS.

предложены молекулярные маркеры риска развития и течения БА, включающие аллели и генотипы полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, модели полигенного риска развития, начала БА в детском возрасте и тяжелого течения БА для индивидов из Республики Башкортостан;

доказано, что аллели и генотипы полиморфных локусов генов *FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2* и *AOC1* ассоциированы с риском развития БА у русских; генов *FBXL7*, *ARG1*, *THRB* и *HRH1* – с риском развития БА у татар; генов *CRHR1*, *SPATS2L*, *CMTR1* и *TBXT* – с риском развития БА у башкир; аллельные варианты гена *ARG2* ассоциированы с тяжелым и среднетяжелым течением БА у русских, генов *FBXL7*, *ARG1* и *HRH1* – у татар, генов *HNMT*, *ALDH7A1* – у башкир; манифестация БА в детском возрасте ассоциирована с аллелями и генотипами полиморфных вариантов генов *AOC1* и *ARG2* у русских; гена *GLCCII* – у татар; генов *CMTR1*, *HNMT* и *ADCYAP1* – у башкир; полиморфные варианты генов *FBXL7*, *CMTR1*, *CRHR1*, *SPATS2L*,

SLC7A2, *HRH1* и *HRH3* ассоциированы с риском развития БА; генов *FBXL7*, *CMTR1* и *HRH3* – с манифестацией БА в детском возрасте; генов *CRHR1*, *HNMT* и *HRH1* – с тяжелым и среднетяжелым течением БА у индивидов различной этнической принадлежности по данным мета-анализа; доказаны статистически значимые различия уровней метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *AOC1* и *GLCC11* между больными БА и контрольной группой индивидов из Республики Башкортостан;

введены сведения о популяционных частотах полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из Республики Башкортостан.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о существенной роли генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, в развитии и течении БА, что расширяет представления о генетических и эпигенетических механизмах формирования БА и индивидуальной чувствительности пациентов с БА к лечению;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных молекулярно-генетических, статистических и биоинформатических методов анализа; результаты работы, обладающие высокой научной новизной и практической значимостью, позволяют глубже понять механизмы и молекулярные основы патогенеза БА и формирования индивидуальной чувствительности больных БА к терапии, а также идентифицировать важные молекулярно-генетические маркеры риска развития данного заболевания для индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан;

изложены результаты, подтверждающие значимость ряда исследованных полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме

противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, в развитии и тяжести течения БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности;

раскрыты ассоциации аллелей и генотипов полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, с риском развития и тяжестью течения БА у индивидов различной этнической принадлежности. Маркерами повышенного риска развития заболевания у русских являются аллельные варианты генов *FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2* и *AOC1*; у татар – генов *FBXL7*, *ARG1*, *THRB* и *HRH1*, у башкир - генов *CRHR1*, *SPATS2L*, *CMTR1* и *TBXT*. Маркерами повышенного риска тяжелого и среднетяжелого течения БА являются аллельные варианты гена *ARG2* у русских, генов *FBXL7*, *ARG1* и *HRH1* – у татар, генов *HNMT*, *ALDH7A1* – у башкир. Аллельные варианты генов *AOC1* и *ARG2* являются маркерами риска развития БА у русских, гена *GLCCII* – у татар, генов *CMTR1*, *HNMT* и *ADCYAP1* – у башкир. Статистически значимые различия в уровне метилирования промоторных областей генов *HRH1*, *AOC1*, *GLCCII* обнаружены между больными БА и индивидами группы контроля;

изучено 38 полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, у больных БА и индивидов контрольной группы из Республики Башкортостан; проведен ассоциативный анализ изученных полиморфных локусов с риском развития заболевания в группах русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, а также с развитием различных клинических форм течения заболевания; исследован уровень метилирования промоторной области генов *AOC1*, *HRH1*, *HRH2*, *GLCCII* и *ARG2* у больных БА и индивидов контрольной группы из Республики Башкортостан; проведена полигенная оценка риска развития БА, начала БА в детском возрасте и тяжелого течения БА с использованием 26-ти полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме

противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS, у индивидов контрольной группы из Республики Башкортостан;

проведена модернизация протоколов молекулярно-генетических исследований, а именно подобраны олигонуклеотидные праймеры и разработаны оптимизированные условия для анализа метилирования генов *AOC1*, *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, которые могут быть использованы научно-исследовательскими лабораториями при выполнении исследовательских работ аналогичной направленности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны новые подходы для оценки риска и тяжести течения развития БА с использованием полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и/или ассоциированных с эффективностью лечения БА по данным GWAS;

определена перспективность использования результатов исследования для дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов развития БА и индивидуальной чувствительности к лечению данного заболевания с целью разработки на их основе новых подходов ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и персонализации лечения больных БА;

создан комплексный подход к изучению молекулярно-генетических основ патогенеза БА и индивидуальной чувствительности к лечению данного заболевания, базирующийся на основе проведенного исследования; полученные результаты могут быть использованы при чтении спецкурсов по медицинской генетике на биологических факультетах университетов, медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации медицинских работников;

представлены методы и протоколы проведения молекулярно-генетического анализа, характеристика исследуемых выборок, результаты

диссертационной работы в сравнении с данными других исследовательских групп.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены в ходе собственного исследования с применением комплекса данных современных методов (молекулярно-генетических, статистических, биоинформатических), результаты получены на сертифицированном оборудовании. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации подтверждается достаточным объемом выборки (561 больной БА и 504 индивида контрольной группы) и использованием современных методов статистического анализа;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по генетике и фармакогенетике аллергических заболеваний, в частности, БА; на сравнении литературных данных с полученными в работе экспериментальными данными и на соответствующей их интерпретации;

использованы современные данные научных исследований для сравнения полученных в работе данных с результатами предшествующих исследований;

установлена сопоставимость результатов настоящего исследования с данными, полученными в других, более ранних работах зарубежных и отечественных научных коллективов;

использованы современные молекулярно-генетические методы, результаты работы проанализированы с применением адекватных биоинформатических методов и методов статистической обработки данных;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, сборе биологического материала, выборе методов исследования, проведении экспериментальной работы, анализе и интерпретации полученных

результатов, статистической обработке данных, написании научных публикаций, рукописи диссертации и автореферата. Основная часть экспериментальной работы: амплификация, рестрикционный анализ, ПЦР, HRM-анализ, полигенная оценка риска были выполнены автором самостоятельно. Соискатель самостоятельно обрабатывал и анализировал полученные данные, совместно с руководителем обобщал результаты.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания, заданы вопросы, уточняющего и конкретизирующего характера. Соискатель Савельева Ольга Николаевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 27 апреля 2022 года Диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Савельевой Ольги Николаевны «Исследование молекулярно-генетических основ индивидуальной чувствительности к терапии бронхиальной астмы» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем медицинской генетики. Диссертация является цельным и законченным научным исследованием, обладающим внутренним единством изложения, выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подчинены единству концепции диссертационного исследования.

Диссертационная работа Савельевой Ольги Николаевны представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 апреля 2022 года диссертационный совет 24.1.218.01 принял решение присудить Савельевой Ольге Николаевне ученую степень

кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: за - 18, против – нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
24.1.218.01, д.б.н.,
профессор, член-
корр. РАО

 / Хуснутдинова Эльза Камилевна

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.218.01, д.б.н., доцент

 / Корытина Гульназ Фаритовна

МП



«27» апреля 2022 года