

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.198.01
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
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 02 июня 2021 г., № 10

О присуждении Каримову Денису Дмитриевичу, гражданину России, ученой степени кандидата биологических наук. Диссертация «Исследование роли Alu-повторов в старении и долголетию человека» в виде рукописи по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 24 февраля 2021 г. протокол № 4 диссертационным советом Д 002.198.01 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; приказ о создании от 13 ноября 2018 года №271/нк). Текст диссертации размещен на сайте ИБГ УФИЦ РАН 10.02.2021 (<http://ibg.anrb.ru/dissertaciya-karimova-denisa-dmitrievicha/>)

Соискатель Каримов Денис Дмитриевич, 21.04.1991 года рождения, в 2012 году окончил Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы. С 07.11.2012 по 6.11.2015 г. обучался в очной аспирантуре Института биохимии и генетики - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по специальности 03.02.07 - генетика (справка об обучении №98/652.3 от 15.12.2020) и сведения о сданных кандидатских экзаменах (удостоверение №99/652.3 от 15.12.2020) по предмету «История и философия науки (биологические науки)» от 14 июня 2013 года и кандидатский экзамен по

дисциплине «Иностранный язык (английский)» от 04 июня 2013 года, кандидатский экзамен по специальности 03.02.07 - генетика от 27 мая 2015 года прилагаются к личному делу). С октября 2015 г. по настоящее время Каримов Денис Дмитриевич работает младшим научным сотрудником в отделе токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных Федерального Бюджетного Учреждения Науки «Уфимский Научно-Исследовательский Институт Медицины труда и экологии человека». С сентября 2020 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель: кандидат биологических наук Эрдман Вера Викторовна, старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН).

Официальные оппоненты: Москалёв Алексей Александрович - доктор биологических наук, профессор РАН, член-корр. РАН. Зав. лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН (ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); 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» (ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. Официальный оппонент, доктор биологических наук Глотов Андрей Сергеевич в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, высказал некоторые замечания, а также вопросы дискуссионного плана: Какие микроРНК транскрибируются с *Alu*-РНК последовательности (стр.25)? И что известно Автору о регуляции МГЭ такими малыми РНК, как пиРНК? Вызывает удивление отсутствие в разделе 1.2.4, а также при обсуждении результатов ссылок на публикации по теме генетики старения, выполненными в начале 2000-х годов в Лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Какой биологический смысл в исследовании генетических маркеров смертности у индивидов в возрасте 90 лет и старше? В работе при обозначении аллелей генов необходимо использовать курсивный шрифт. Незначительные замечания: не хватает более подробного описания различных гипотез старения организма; в обзоре литературы приведены для некоторых генов устаревшие названия; описание генов *ACE* и *PLAT* на стр. 39-41 во многом повторяет приведенную о них же информацию на стр. 27-28.

Официальный оппонент, доктор биологических наук, профессор РАН, член-корр. РАН Москалёв Алексей Александрович в своем положительном отзыве отмечает, что работа производит весьма хорошее впечатление, полученные результаты имеют большое значение для проведения дальнейших исследований, теоретических и практических разработок в области геронтологии. Оппонент отмечает, что диссертация написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена, выводы достаточно точно и полно отражают результаты работы. К работе принципиальных замечаний нет, однако имеются некоторые замечания частного характера: в диссертационной работе глубоко рассмотрена эволюционная и генетическая роль *Alu* ретротранспозонов, однако нет упоминания исследований о вкладе цитоплазматических кДНК этого

ретроэлемента в активации инфламмосомы и интерфероновой провоспалительной реакции и вкладе в клеточное старение и системное воспаление при старении; также не нашли своё отражение последние исследования о профилактической роли нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в отношении макулярной дегенерации и сахарного диабета; существует точка зрения, что мутирование повторяющихся последовательностей генома опосредовано активностью ДНК метилтрансфераз и последующим C-t-переходом (мутационная замена дезаминированного цитозина на тимин). Интересно было бы проверить насколько эта гипотеза согласуется с полученными автором диссертационной работы результатами.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Каримова Дениса Дмитриевича на тему «Исследование роли *Alu*-повторов в старении и долголетию человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование, полученные результаты имеют большое значение для проведения дальнейших исследований, теоретических и практических разработок в области генетики старения и возраст ассоциированных заболеваний, работа Каримова Дениса Дмитриевича полностью соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Каримов Денис Дмитриевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика (отзывы прилагаются). Соискатель Каримов Д.Д. дал исчерпывающие ответы на вопросы оппонентов, отраженные в стенограмме заседания.

Ведущая организация - Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский

НИМЦ) в своем положительном заключении, составленном руководителем лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, доктором медицинских наук, Назаренко Марией Сергеевной и утвержденным директором Томского НИМЦ, доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАН Степановым В.А. сделала заключение, что диссертационная работа Каримова Д.Д. по актуальности, методическому уровню, достоверности и новизне полученных результатов, их теоретической и научно-практической значимости, по обоснованности сделанных выводов, является законченной научно-квалификационной работой. Полученные в диссертационной работе Каримова Д.Д. данные характеризуются высокой степенью новизны, значимостью для развития общетеоретических представлений о молекулярно-генетических основах старения и долголетия, а также разработки научно-практических основ профилактики старения. Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности использования предлагаемых подходов в качестве научного обеспечения при проведении научных исследований, разработке мер профилактики возраст-зависимых заболеваний, создания тест-систем оценки биологического возраста. Ведущая организация замечаний к работе не имеет, однако имеется вопрос дискуссионного характера: в результате исследования установлена связь *Alu(I/D)*-полиморфизма генов *CDH4*, *LAMA2* и *COL13A1* с долголетием, а генотип *HECW1*I/D* ассоциирован с повышенной смертностью лиц после 90 лет. Каков может быть молекулярный механизм выявленных ассоциаций? Есть ли данные о влиянии *Alu*-полиморфизма данных генов на их экспрессию в тканях? На вопрос, заданный Ведущей организацией, Каримова Д.Д. дал исчерпывающий ответ. Отзыв ведущей организации заслушан и утверждён на заседании лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского НИМЦ, протокол № 6 от 19 марта 2021 года. В заключении указано, что по значимости результатов диссертационная работа полностью отвечает требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 842, а ее автор Каримов Денис Дмитриевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07. – генетика (отзыв прилагается).

Соискатель имеет 4 опубликованные работы по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в базы данных WoS и Scopus. Соискателем опубликовано 14 работ в материалах всероссийских и международных конференций. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах и тезисов докладов в сборниках научных конференций. Доля личного участия автора в подготовке и написании публикаций составляет не менее 85%. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные работы по теме диссертации:

1. Каримов Д.Д. Исследование полиморфизма ALU I/D гена EVI5 в популяции татар Республики Башкортостан / Д.Д. Каримов, В.В. Эрдман, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, О.Е. Мустафина // Вестник Башкирского государственного университета. – 2014. – Т. 19. – №. 4. - Стр. 1232 – 1235.

2. Каримов Д.Д. Alu инсерционно-делеционный полиморфизм генов COL13A1 и LAMA2: анализ ассоциаций с долгожительством / Д.Д. Каримов, В.В. Эрдман, Р.Ш. Сомова, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, Я.Р. Тимашева, О.Е. Мустафина // Генетика. – 2016. – Т. 52. – №. 10. – С. 1185-1193.

3. Эрдман В.В. Роль Alu-полиморфизма генов PLAT, PKHD1L1, STK38L И TEAD1 в формировании признака долгожительства / В.В. Эрдман, Д.Д. Каримов, Т.Р. Насибуллин, Я.Р. Тимашева, И.А. Туктарова, О.Е. Мустафина // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – №. 5. – С. 709-716.

4. Эрдман В.В. Анализ транскрипционной активности подсемейств AluYa5 и AluYb8 в геноме человека при старении и долголетию / Эрдман В.В.,

Каримов Д.Д., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Мустафина О.Е. // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – №. 9. – С. 50-53.

На **автореферат** поступило 4 отзыва, три из них без замечаний, их прислали:

руководитель лаборатории молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», к. б. н. Барашков Николай Алексеевич;

главный научный сотрудник Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, д.б.н., доцент Минина Варвара Ивановна;

заведующий кафедрой биологии, геоэкологии и молекулярно-генетических основ живых систем ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х.М. Бербекова», к.б.н., доцент Паритов Анзор Юрьевич.

В положительном отзыве заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», д.м.н., профессора, заслуженного работника высшей школы РФ Чурносова Михаила Ивановича отмечено наличие несогласованного предложения на 18 странице автореферата.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Каримова Д.Д. является законченным научно-квалификационным исследованием, выполнена на самом современном методическом уровне и имеет высокую актуальность и научно-практическую значимость. Работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор

биологических наук, профессор РАН, член-корр. РАН Москалёв А.А. является одним из ведущих специалистов РФ в области генетики старения и долголетия, под чьим руководством проводятся биogerонтологические исследования с применением классических и инновационных методов молекулярной и клеточной биологии, NGS технологий, математического моделирования. Москалёв А.А. – автор более 80 научных статей и книг в областях биологии и генетики старения, генетики продолжительности жизни, консультант международных научных фондов, фармацевтических компаний, эксперт Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ и Европейской исследовательской комиссии, член редколлегий российских и международных журналов *Biogerontology* (Springer), *Aging-US* (Impact Journals), *Frontiers in genetics* (Frontiers), *American & Russian Bioscience* (Landes Bioscience), Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. Доктор биологических наук Глотов А.С. является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики; под руководством Глотова А.С. внедряются и применяются передовые молекулярно-генетические методы, разрабатываются новые технологии скрининга мутаций, а также оригинальные статистические и биоинформатические алгоритмы выявления факторов риска мультифакторных заболеваний. Глотов А.С. имеет многочисленные научные публикации, представляющие результаты исследований наследственных и многофакторных признаков. Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие на оппонирование.

Выбор ведущей организации, обусловлен тем, что сотрудники НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ проводят научные исследования по следующим основным научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования: популяционной генетике человека; медицинской генетике; исследования мобильных элементов генома. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных

соискателем исследований:

разработана современная научная концепция о роли нестабильности генома как фундаментальной основы возрастных изменений, ведущей роли мобильных генетических элементов семейства *Alu* в старении и долголетию человека;

предложен оригинальный мультилокусный подход к исследованию роли *Alu(I/D)*-полиморфных локусов генов-кандидатов в старении и долголетию человека; работа демонстрирует важность дальнейших исследований роли *Alu(I/D)*-инсерций в старении, развитии возраст-зависимых заболеваний и формировании фенотипа долгожителя;

доказано, что генетическими маркерами долголетия являются генотипы *CDH4*D/D*, *PKHD1L1*D/D* и *LAMA2*I/D* и аллели *CDH4*D* и *PKHD1L1*D*, а также сочетания аллелей и генотипов *CDH4*D+LAMA2*I/D*, *HECW1*D+CDH4*D/D+LAMA2*I/D+ACE*I*, *SEMA6A*I+CDH4*D+LAMA2*I*, *CDH4*D/D+LAMA2*D+ACE*I*, *CDH4*D/D+PLAT*I+ACE*I* и *HECW1*I+LAMA2*I/D*; генотипы *CDH4*I/D*, *PKHD1L1*I/I* и *LAMA2*D/D*, аллели *CDH4*I* и *PKHD1L1*I*, и сочетание аллелей и генотипов *HECW1*D/D+SEMA6A*D+CDH4*I+STK38L*D* имеют пониженную частоту среди долгожителей;

установлено, что изменения в распределении частот генотипов и аллелей *Alu(I/D)* полиморфных вариантов генов-кандидатов старения и долголетия наблюдаются преимущественно на поздних этапах онтогенеза: среди долгожителей увеличиваются шансы выявления генотипов *LAMA2*I/D*, *STK38L*I/D*, *SEMA6A*I/I*, *TEAD1*I/I*, *PLAT*D/D*, *CDH4*D/D* и *PKHD1L1*I/I*;

доказано, что со смертностью в возрасте 90 лет и старше ассоциирован генотип *HECW1*I/D*; с выживаемостью у долгожителей ассоциированы генотипы *LAMA2*I/D*, *CDH4*D/D* и аллель *CDH4*D*;

получены новые сведения о популяционных частотах аллелей и генотипов *Alu(I/D)*-полиморфных локусов исследованных генов для этнической группы татар Республики Башкортостан.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:

многофакторный, полигенный характер долголетия раскрыт при анализе ген-генных взаимодействий с помощью установленных сочетаний аллелей и генотипов исследованных *Alu(I/D)*-полиморфных локусов генов-кандидатов старения;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных молекулярно-генетических и статистических методов анализа; результаты работы, обладающие высокой научной новизной и практической значимостью, позволяют глубже понять механизмы и молекулярные основы старения человека, а также идентифицировать важные молекулярно-генетические маркеры долголетия;

изложены результаты, подтверждающие значимость исследованных полиморфных локусов генов молекул адгезии *CDH4* и *LAMA2* и генов *PKHD1L1* и *HECW1* в развитии фенотипа долголетия;

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

определена перспективность использования результатов исследования для дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов старения и разработки на их основе новых подходов антивозрастной терапии с целью продления здорового периода жизни, создания тестовых систем оценки биологического возраста и потенциального возраста дожития;

полученные результаты могут быть использованы при чтении спецкурсов по медицинской генетике и геронтологии на биологических факультетах университетов, медицинских ВУЗов;

представлены алгоритмы работы и дизайн молекулярно-генетического исследования влияния *Alu(I/D)*-полиморфных локусов генов-кандидатов старения, протоколы и режимы проведения молекулярно-генетического анализа и статистической обработки полученных результатов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, на

репрезентативной выборке, включающей 1983 индивида в возрасте от 1 до 109 лет, результаты получены в ходе собственного исследования на сертифицированном лабораторном оборудовании с применением комплекса современных молекулярно-генетических методов анализа, сертифицированных реактивов и наборов;

высокая степень достоверности и обоснованности выводов и основных научных положений диссертации подтверждена верификацией полученных данных при использовании современных методов статистического анализа с применением пакетов статистических программ Genepop (v.3.1), APSampler (v.3.6.1), iQ5 Optical System Software (v.2.1), SPSS (v.21.0), MS Office 2007 и WinPepi (v.11.39);

теоретическая база исследования построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации; идея диссертационной работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по генетике старения и мобильных генетических элементов; на сравнении литературных данных с полученными в работе экспериментальными данными и на соответствующей их интерпретации;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, а также информация баз данных 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; вместе с тем, полученные в диссертационном исследовании результаты характеризуются существенной научной новизной;

использованы современные методы молекулярно-генетического и статистического анализа, показавшие воспроизводимость результатов экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя состоял в активном участии на всех этапах исследования. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем – кандидатом биологических наук Эрдман Верой Викторовной. Соискатель самостоятельно провел анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации и лично подготовил рукопись данной работы. Автор непосредственно участвовал в подготовке материалов к публикациям и их написании, а также представлял результаты исследования на международных и всероссийских конференциях. Соискатель лично осуществлял планирование экспериментов и участвовал в сборе биологического материала для исследования. Основная часть экспериментальной работы была выполнена автором самостоятельно. Соискатель самостоятельно обрабатывал и анализировал полученные данные, совместно с руководителем обобщал результаты.

На заседании 02 июня 2021 года диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертационная работа Каримова Дениса Дмитриевича на тему «Исследование роли Alu-повторов в старении и долголетию человека» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем генетики старения и возраст ассоциированных заболеваний. Рассматриваемая диссертация 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 24.09.2013 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.

На заседании 02 июня 2021 г. протокол № 10 диссертационный совет принял решение присудить Каримову Д.Д. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8_ докторов наук по специальности 03.02.07 - генетика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета Д 002.198.01

д.б.н., проф., член-корр. РАО

Хуснутдинова Эльза Камилевна

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.198.01

д.б.н., доцент

Корытина Гульназ Фаритовна



02 июня 2021 г.