

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.279.04,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.02.2021 г. № 1

О присуждении Бочаровой Анне Владимировне ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Вариабельность генетических маркеров шизофрении и болезни Альцгеймера в популяциях Северной Евразии» по специальности 03.02.07 – генетика (биологические науки) принята к защите «21» декабря 2020 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом Д 002.279.04, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5), Приказ Минобрнауки России от 24 января 2017 г. № 19/нк.

Соискатель Бочарова Анна Владимировна, 1979 года рождения, в 2002 году окончила биолого-почвенный факультет Томского Государственного Университета (ТГУ) по специальности «Биология». С 2011 года и по настоящее время Бочарова А.В. работает младшим научным сотрудником лаборатории эволюционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ).

Диссертация выполнена в лаборатории эволюционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Научный руководитель:

Степанов Вадим Анатольевич, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», профессор кафедры генетики и клеточной биологии Института биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск).

Официальные оппоненты:

1. **Вавилин Валентин Андреевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, и.о. директора, руководитель лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики (г. Новосибирск);
2. **Посух Ольга Леонидовна**, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория молекулярной генетики человека, старший научный сотрудник (г. Новосибирск).

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (г. Уфа) в своем положительном отзыве, подписанном Гареевой Анной Эмировной, доктором биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики человека

Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук указала, что диссертация Бочаровой А.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне и решает важную научную задачу – описание структуры генофонда населения Северной Евразии по совокупности генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера. Представленная к защите диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Соискатель имеет 77 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликована 41 работа, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 13 статей. Работы посвящены изучению генетической компоненты шизофрении и болезни Альцгеймера в клинических выборках, а также характеристике вариабельности изученных генетических маркеров, ассоциированных с этими патологиями, в популяциях Северной Евразии.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В., Жукова Н.Г., Алифирова В.М., Жукова И.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 6. С. 952-962.
2. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З., Марусин А.В., Конева Л.А., Вагайцева К.В., Святова Г.С. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 227-235.
3. Stepanov V., Marusin A., Vagaitseva K., Bocharova A., Makeeva O. Genetic variants in CSMD1 gene are associated with cognitive performance in normal elderly population // Genetics Research International. 2017. V. 2017: 6293826.

4. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Семке А.В., Иванова С.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндофенотипов // Генетика. 2017. Т. 53. № 1. С. 100-108.
5. Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Марусин А.В., Колесникова Е.А., Макеева О.А., Степанов В.А. Разработка метода мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров генов, ассоциированных с когнитивными способностями // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 719-726.
6. Бочарова А.В., Марусин А.В., Макеева О.А., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М., Степанов В.А. Генетические варианты, связанные с нарушениями когнитивных функций человека, при болезни Альцгеймера // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. № 1. С. 14-19.
7. Stepanov V., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Marusin A.V., Minaycheva L., Makeeva O., Markova V. Analysis of association of genetic markers in the *LUZP2* and *FBXO40* genes with the normal variability in cognitive performance in the elderly // International Journal of Alzheimer's Disease. 2018. V. 2018: 2686045.
8. Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Makeeva O.A., Marusin A.V., Stepanov V.A. Frequencies of alleles, genotypes and haplotypes of two polymorphisms in the Clusterin gene in the Russian elderly population categorized by cognitive performance // Data in Brief. 2018. V. 16. P. 775-779.
9. Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Колесникова Е.А., Маркова В.В., Макеева О.А., Минайчева Л.И., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Степанов В.А. Анализ ассоциации гаплотипов с болезнью Альцгеймера и умеренными когнитивными нарушениями в русской популяции // Генетика. 2020. Т. 56. №10. С. 1218-1223.
10. Бочарова А.В., Марусин А.В., Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Степанов В.А. Генетические варианты генов *TCF4*, *LSM1*, и *CCDC60* ассоциированы с шизофренией // Медицинская генетика. 2020. Т.19.№ 4.С.17-19.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. от профессора кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора А.В. Полоникова (г. Курск);
2. от заведующего лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», доктора медицинских наук, профессора В.Н. Максимова (г. Новосибирск);
3. от заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» кандидата медицинских наук А.Б. Масленникова (г. Новосибирск);
4. от научного сотрудника кафедры химической и биомолекулярной инженерии Университета Нотр-Дам (Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Notre Dame), PhD М.Ф. Унгер (г. Саут-Бенд, США);
5. от доцента кафедры детских болезней и кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук М.В. Матвеевой (г. Томск);
6. от руководителя отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», доктора биологических наук А.С. Глотова (г. Санкт-Петербург);

7. от руководителя отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», кандидата медицинских наук Х.А. Куртанова;
8. от руководителя научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук Н.Р. Максимовой (г. Якутск).

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается авторитетностью и компетентностью, а также широкой известностью достижений в предметной области диссертационной работы, а именно генетики многофакторных заболеваний, генетической эпидемиологии, популяционной и медицинской генетики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый протокол мультиплексного генотипирования генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера;

в шестнадцати популяциях Северной Евразии оценена вариабельность генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера;

получены новые данные по частотам исследованных генетических вариантов в шестнадцати популяциях Северной Евразии и выборках больных шизофренией (русские и казахи), болезнью Альцгеймера (русские);

предложены аргументы, подтверждающие значимость однонуклеотидных полиморфных вариантов генов в детерминации подверженности шизофрении и болезни Альцгеймера, а также вклад естественного отбора в формирование генетической «архитектуры» данных патологий;

доказана эффективность использования нового протокола мультиплексного генотипирования генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера.

введены новые представления о характере изменения генетического разнообразия популяций Северной Евразии по генам, ассоциированным с заболеваниями, которые приводят к нарушениям когнитивных функций человека.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что генетическая компонента подверженности шизофрении русских и казахов характеризуется этно-популяционной специфичностью;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов молекулярно-генетического, биоинформатического и статистического анализа для оценки значимости генетических факторов в формировании предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера, а также для оценки роли естественного отбора в формировании специфичности генетических профилей по маркерам предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера в разных этно-территориальных группах населения;

изложены данные, свидетельствующие о значимом влиянии естественного отбора на формирование генетического разнообразия по комплексу генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера, в шестнадцати популяциях Северной Евразии;

раскрыты комбинации генетических маркеров, значимых для формирования генетической компоненты подверженности болезни Альцгеймера и шизофрении;

изучено генетическое разнообразие популяций Северной Евразии по маркерам генов шизофрении и болезни Альцгеймера;

проведена модернизация подходов к поиску генетических маркеров предрасположенности к многофакторным заболеваниям на примере шизофрении и болезни Альцгеймера.

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

разработаны и внедрены методические рекомендации для новой медицинской технологии, основанной на мультиплексном генотипировании полиморфных вариантов генов подверженности болезни Альцгеймера;

определены ассоциированные с риском развития шизофрении или болезни Альцгеймера комбинации генотипов, влияющие на формирование генетической подверженности в популяциях русских и казахов;

для шестнадцати популяций Северной Евразии создана референсная база частот аллелей изученных полиморфных вариантов генов, связанных с заболеваниями, которые приводят к нарушениям когнитивных функций человека;

представлены данные о специфичности распространения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера, в популяциях Северной Евразии, а также данные о роли естественного отбора в формировании генетической «архитектуры» шизофрении и болезни Альцгеймера по двадцати восьми полиморфным вариантам генов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с использованием современного сертифицированного молекулярно-генетического оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о патогенетических механизмах развития нарушений когнитивных функций человека и вкладе наследственной компоненты в развитие шизофрении и болезни Альцгеймера;

идея базируется на анализе и обобщении современных публикаций отечественных и зарубежных ученых в области генетики многофакторных заболеваний, эволюционной медицины, медицинской генетики, неврологии и психиатрии;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено соответствие ряда данных о вкладе изученных полиморфных вариантов генов в формирование генетической «архитектуры» болезни Альцгеймера и шизофрении, опубликованными в мировой литературе;

использованы образцы биологического материала, полученные от больных с установленным диагнозом в соответствии с современными диагностическими критериями, и группы лиц, здоровых в отношении изучаемых патологий, и образцы биологического материала, полученные от представителей этнических выборок 16 популяций Северной Евразии;

материалы работы широко представлены в форме научных публикаций, неоднократно обсуждались на различных всероссийских и международных конференциях, семинарах и конгрессах.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы: в планировании, в определении цели и задач исследования, в изучении современных отечественных и зарубежных литературных источников, в работе с различными базами данных, в выполнении экспериментальных исследований и получении первичных данных, в анализе и статистической обработке полученных результатов, в интерпретации полученных данных, анализе и обобщении полученных данных, в подготовке основных публикаций по выполненной работе и представлении полученных результатов на конференциях различного уровня, в написании и оформлении диссертационной работы.

На заседании 25.02.2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Бочаровой Анне Владимировне ученую степень кандидата биологических наук.

Председатель
диссертационного совета
академик РАН,
д-р мед. наук, профессор

Handwritten signature

Ученый секретарь
диссертационного совета
канд. биол. наук

Leaf

25.02.2021 г.