

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30.05.2024 № 8

О присуждении Валиахметову Наилу Раушановичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза» по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки) принята к защите 26.09.2023 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 г. №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.). Деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была приостановлена (Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.), в марте 2024 года деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была возобновлена (Приказ Минобрнауки России №219/нк от 12.03.2024 г.).

Соискатель Валиахметов Наиль Раушанович, «07» сентября 1993 года рождения, в 2017 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «31.05.02 Педиатрия». В 2022 году окончил аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по направлению подготовки

30.06.01. Фундаментальная медицина, специальность 1.5.7 (03.02.07) Генетика. Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Назаренко Мария Сергеевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, руководитель лаборатории популяционной генетики.

Официальные оппоненты:

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии;

Чурносков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», медицинский институт, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Костаревой Анной Александровной, доктором медицинских наук, директором Института молекулярной биологии и генетики, профессором кафедры внутренних болезней Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что разработанный подход

мономолекулярного секвенирования и анализа полной нуклеотидной последовательности генов саркомерных белков может быть использован для идентификации клинически значимых вариантов, что, в конечном итоге, повысит точность диагностики гипертрофической кардиомиопатии. Данные, полученные в отношении развития вторичной гипертрофии миокарда в результате артериальной гипертензии, могут быть использованы для определения персонафицированного подхода к оценке риска развития и прогноза заболевания у пациентов с артериальной гипертензией. Обнаруженные закономерности интронной и гаплотипической изменчивости в генах саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза являются основой для дальнейших исследований ремоделирования сердца, как в норме, так и при патологии. Разработанные алгоритмы для анализа интронной изменчивости генов можно будет применить и к другим заболеваниям.

Диссертационная работа Валиахметова Наиля Раушановича «Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для генетики научно-практическая задача по анализу нуклеотидной изменчивости генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза и описанию вариантов, определяющих формирование данных патологических фенотипов, что обеспечит лучшее понимание молекулярно-генетических механизмов их развития и течения.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор – Валиахметов Наиль Раушанович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Валиахметова Наиля Раушановича на тему «Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза» обсужден и одобрен на Проблемной комиссии по клеточной и молекулярной биологии, генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, в том числе 3 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. В опубликованных работах достаточно полно изложены материалы диссертации. Работы, написанные при непосредственном личном участии соискателя, посвящены изучению генетической изменчивости гипертрофической кардиомиопатии с использованием современных молекулярно-генетических методов, а также характеристике фенотипической variability гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенных вариантов в генах саркомерных белков.

В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Марков А.В., Бабушкина Н.П., Канев А.Ф., **Валиахметов Н.Р.**, Назаренко М.С. Применение технологии мономолекулярного секвенирования для ДНК-диагностики гипертрофической кардиомиопатии // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 5(214). – С. 9-10 (РИНЦ)

2. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., **Валиахметов Н.Р.**, Марков А.В., Беляева Е.О., Канев А.Ф., Назаренко М.С. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 36-41 (Scopus)

3. Кучер А.Н., **Валиахметов Н.Р.**, Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Фенотипическая variability гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта р.Arg870His гена *MYH7* // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 205-216 (Web of Science, Scopus)

4. Salakhov R.R., Golubenko M.V., **Valiakhmetov N.R.**, Pavlyukova E.N., Zarubin A.A., Babushkina N.P., Kucher A.N., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S. Application of Long-Read Nanopore Sequencing to the Search for Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23 – P 15845 (Web of Science, Scopus)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Директора НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики, профессора кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича (г. Курск).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Заведующего лабораторией клеточных культур Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата биологических наук, доцента Данилко Ксении Владимировны (г. Уфа).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
3. Главного научного сотрудника – руководителя научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования РФ, доктора медицинских наук Максимовой Надежды Романовны (г. Якутск).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
4. Руководителя Института персонализированной терапии и профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Мешкова Алексея Николаевича (г. Москва).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
5. Главного научного сотрудника лаборатории геномной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, доцента Хусаиновой Риты Игоревны (г. Москва).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
6. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации,

кандидата медицинских наук, чл.-корр. РАЕН Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для оценки научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (медицинская генетика, генетика многофакторных заболеваний), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация и ее сотрудники (доктор медицинских наук, профессор Костарева Анна Александровна; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Конради Александра Олеговна) широко известна своими научными исследованиями в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний и медицинской генетики. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый подход к анализу полной последовательности пяти генов саркомерных белков (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*) с использованием мономолекулярного секвенирования, что позволит повысить эффективность и точность ранней диагностики гипертрофической кардиомиопатии;

предложено выполнять прямое определение полной нуклеотидной последовательности и гаплотипов генов саркомерных белков у пациентов с гипертрофией миокарда различного генеза, особенно в случае необходимости определения цис- или транс-положения кандидатных генетических вариантов;

доказана возможность использования технологии секвенирования третьего поколения Oxford Nanopore Technologies в целях практической молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о вкладе вариантов генов менделевских заболеваний в развитие многофакторной патологии на примере группы пациентов с гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования, включая клиническое и параклиническое обследование, молекулярно-генетические и статистические методы для идентификации вариантов в генах саркомерных белков, определяющих формирование фенотипа гипертрофии миокарда различного генеза;

аргументированы и изложены результаты, касающиеся выявления у пациентов с гипертрофией миокарда различного генеза в генах *TPM1* и *TNNT2* гаплотипов, образованных несколькими потенциально функциональными некодирующими вариантами, которые находятся в сильном неравновесии по сцеплению, а также характеристике генотипов и гаплотипов генов саркомерных белков, обладающих рисковым или протективным эффектом в отношении формирования выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией;

изучена вариабельность полной последовательности пяти генов саркомерных белков (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии, проживающих в Сибирском федеральном округе.

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

разработан и запатентован набор олигонуклеотидных праймеров, использованный для амплификации полной последовательности генов саркомерных белков;

определены направления практического внедрения результатов исследования, связанные с прямым определением полной нуклеотидной последовательности и гаплотипов генов саркомерных белков у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, в целях предикции развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов, а также выявления среди их родственников носителей патогенных вариантов с высоким риском развития этого заболевания;

представлены новые данные о полиморфизме генов, которые могут быть использованы для оценки роли дополнительных генетических факторов,

влияющих на выраженность клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии, что может применяться для персонифицированного подхода к клиническому прогнозу и определения степени риска данной патологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-генетических методов, с использованием сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о связи генов саркомерных белков с формированием гипертрофической кардиомиопатии;

идея базируется на анализе данных современных публикаций в области генетики многофакторных заболеваний, кардиогенетики, медицинской генетики и кардиологии;

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

установлен вклад изученных генетических вариантов генов в формирование клинических проявлений гипертрофии миокарда различного генеза;

использованы современные методы сбора и обработки информации, образцы биологического материала были получены от пациентов с установленным диагнозом после их комплексного клинического и параклинического обследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая планирование исследования, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, проведение молекулярно-генетических исследований, биоинформатического и статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

Основные результаты настоящего исследования получены автором либо самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (руководитель – д.м.н. Назаренко М.С.).

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель Валиахметов Н.Р. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 30 мая 2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи в области медицинской генетики по идентификации генетических вариантов, определяющих формирование фенотипа гипертрофии миокарда различного генеза, присудить Валиахметову Наилу Раушановичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Степанов Вадим Анатольевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинский наук

Назаренко Мария Сергеевна

«30» мая 2024 г.