

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.004
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 13 июня 2024 г., протокол № 16

О присуждении Тюрину Антону Викторовичу, гражданину РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика в виде рукописи принята к защите 19 марта 2024 г., протокол №6, диссертационным советом ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 28 мая 2019 года № 335).

Соискатель Тюрин Антон Викторович 1987 года рождения, в 2010 году с отличием окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2010 по 2012 годы обучался в клинической ординатуре по специальности «терапия», с 2012 по 2015 – в аспирантуре по специальности «Внутренние болезни» в той же организации.

В 2015 году в диссертационном совете Д 212.203.18 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинические особенности и молекулярно-генетические аспекты остеоартроза у больных с дисплазией соединительной ткани» по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни и 03.02.07 – генетика. В 2020 году присвоено ученое звание доцента по специальности «Внутренние болезни».

В период подготовки диссертации являлся сотрудником (заведующий) кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

– доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации Ганцева Халида Ханафиевна

- доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации Хусаинова Рита Игоревна

Официальные оппоненты:

1. Зинченко Рена Абульфазовна – д.м.н. (03.02.07 – Генетика), гражданка РФ, заместитель директора по научно-клинической работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;
2. Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н. (14.01.22 – Ревматология), гражданка РФ, начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой";
3. Лесняк Ольга Михайловна – д.м.н. (14.01.22 – Ревматология), гражданка РФ, профессор кафедры семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. Полоников Алексей Валерьевич – д.м.н. (03.00.15 – Генетика), гражданин РФ, директор НИИ Генетической и молекулярной эпидемиологии федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 105 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 40, из них 13 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН», «Перечнем ВАК», 13 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus». Общий объем публикаций 9,76 печатных листов, авторский вклад 54,3%.

Наиболее значимые публикации:

1. Tyurin, A. V. Association between miRNA target sites and incidence of primary osteoarthritis in women from volga-ural region of Russia: A case-control study / A. Tyurin, H. Gantseva, D. Shapovalova [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, No. 7. – DOI 10.3390/diagnostics11071222.
2. Tyurin, A. V. Does the c.-14C>T Mutation in the IFITM5 Gene Provide Identical Phenotypes for Osteogenesis Imperfecta Type V? Data from Russia and a Literature Review / A. V. Tyurin, E. Merkuryeva, A. Zaripova [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, No. 10. – P. 2363. – DOI 10.3390/biomedicines10102363.
3. Tyurin, A. V. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia) / D. Nadyrshina, A. Zaripova, A. Tyurin [et al.] // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, No. 1. – DOI 10.3390/genes13010124.
4. Tyurin, A. V. Using a Polygenic Score to Predict the Risk of Developing Primary Osteoporosis / B. Yalaev, A. Tyurin, I. Prokopenko [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 17. – P. 10021. – DOI 10.3390/ijms231710021.
5. Tyurin, A. V. Clinical and Genetic Characteristics of Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility in Three Families with a Recurrent SGMS2 Gene Variant / E. Merkuryeva, T. Markova, A. Tyurin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 9. – P. 8021. – DOI 10.3390/ijms24098021.

В работе (1) представлены данные о выявленных эпигенетических механизмах патогенеза различных вариантов остеоартрита, а именно микроРНК и их сайты связывания. В работах (2) и (5) приведены описания редких подтипов несовершенного остеогенеза с подробным описанием клинических

характеристики пациентов и особенностей нарушений структуры ДНК. В работе (3) представлены совокупные результаты исследования клинико-генетических характеристик обследованной когорты пациентов с несовершенным остеогенезом с определением частот мутаций, в том числе в генах, не являющихся типичными для несовершенного остеогенеза. В работе (4) впервые использован метод полигенной оценки риска развития различным клинических вариантов остеопороза на основании результатов генотипирования пациентов и результатов ранее проведенным полногеномных исследований ассоциаций.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы от:

1. Гайдуковой Инны Зурабиевны – д.м.н., (14.01.04 Внутренние болезни) гражданки РФ, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им Э.Э. Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. Джемилевой Лили Усейновны – д.м.н., (03.02.07 Генетика), гражданки РФ, ведущего научного сотрудника группы проточной цитометрии федерального государственного бюджетного учреждения ««Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

3. Кокорина Валентина Александровича – д.м.н., (3.1.20 Кардиология), гражданин РФ, профессора кафедры госпитальной терапии им. Академика П.Е. Лукомского лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

4. Марковой Татьяны Владимировны – д.м.н., (1.5.7 Генетика) гражданки РФ, заведующей научно-консультативным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

5. Нечаевой Галины Ивановны – д.м.н., (3.1.20 Кардиология), гражданки РФ, профессора кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.;

6. Карунас Александры Станиславовны – д.б.н., (03.02.07 Генетика), гражданки РФ, заместителя директора по научной работе Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

В отзывах отмечается актуальность проведенного исследования, научная новизна, высокая достоверность и практическая значимость полученных результатов. Отмечено, что работа выполнена на высоком методическом уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание степени доктора медицинских наук. Отзывы не содержат замечаний к автореферату и к работе в целом.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Зинченко Рена Абульфазовна является крупным специалистом в области популяционной генетики. В частности, в сфере ее научных интересов находится вопрос эпидемиологии наследственных заболеваний и изучения спектра мутаций, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя. Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Гарифуллина С. А. Необходимость применения методов высокопроизводительного секвенирования в диагностике наследственных заболеваний нервно-мышечной системы / С. А. Гарифуллина, А. В. Марахонов, С. И. Куцев, Р. А. Зинченко // Медицинская генетика. - 2020. - Т. 19, № 4(213). - С. 53-54.

2. Особенности разнообразия наследственных болезней в различных регионах и полиэтнических популяциях Российской Федерации / Р. А. Зинченко, Е. К. Гинтер, С. И. Куцев // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 7(216). – С. 13-14.

3. Зинченко Р. А. Разнообразие моногенных наследственных болезней среди русского населения Волго-Уральского региона / Р. А. Зинченко, Е. К. Гинтер, В. В. Кадышев [и др.] // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 11. – С. 1339-1342.

Алексеева Людмила Ивановна является ведущим экспертом в области исследования остеоартрита. Исследование молекулярных маркеров остеоартрита

и разработка моделей риска его развития является одним из значимых аспектов диссертационной работы автора. Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Лиля А. М. Современный алгоритм лечения остеоартрита / А. М. Лиля, Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина, Н. Г. Кашеварова // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 2(54). – С. 65-76.

2. Таскина Е. А. Взаимосвязь минеральной плотности кости осевого скелета с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные) / Е. А. Таскина, Н. Г. Кашеварова, Е. А. Стребкова [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № S1. – С. 22.

3. Migliore, A. Systematic literature review and expert opinion for the use of viscosupplementation with hyaluronic acid in different localizations of osteoarthritis / A. Migliore, G. Gigliucci, L. Alekseeva [et al.] // Orthopedic Research and Reviews. – Vol. 13 - pp. 255–273.

Лесняк Ольга Михайловна является одним из наиболее компетентных специалистов в области исследования остеопороза, президентом Российской ассоциации по остеопорозу. В диссертационной работе автора существенную часть занимает исследование молекулярных маркеров и коморбидности остеопороза и несовершенного остеогенеза. Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Белая Ж. Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2.

2. Лесняк О. М. Консенсус Российской ассоциации по остеопорозу по порогам вмешательства FRAХ для мужчин Российской Федерации: результаты Делфи голосования / О. М. Лесняк, Е. Н. Гладкова, И. А. Баранова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 74-75

3. Домнина А. П. Роль мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, в патогенезе остеопороза / А. П. Домнина, О. А. Краснова, К. А. Кулакова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 4. – С. 41-61.

Полоников Алексей Валерьевич является экспертом в области генетики многофакторных заболеваний. Исследование генетики и эпигенетики многофакторной патологии соединительной ткани – остеоартрита и остеопороза, является значимым аспектом диссертационной работы автора. Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Солодилова М. А. Медицинская генетика как дисциплина, транслирующая современные знания и достижения омиксных технологий в клиническую практику будущих врачей / М. А. Солодилова, А. Ю. Асанов, О. Ю. Бушуева [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 12(221). – С. 95-97

2. Полоников, А. В. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор) / А. В. Полоников, Е. Ю. Клесова, Ю. Э. Азарова // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 15-31.

3. Бушуева О. Ю. Полиморфизм rs2009262 *EFEMP1* ассоциирован с развитием пупочных грыж и не связан с развитием послеоперационных грыж в русской популяции / О. Ю. Бушуева, А. В. Полоников, С. В. Иванов [и др.] // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 6. – С. 698-703.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработана научная концепция структурных заболеваний соединительной ткани на основании многолетних клинических и молекулярно-генетических исследований;

– предложены новые подходы к оценки клинической вариабельности и молекулярно-генетической архитектуры заболеваний соединительной ткани, в том числе с применением новых инструментальных методов (денситометрия костей скелета в режиме «Всё тело» и сцинтиграфия костей), новых лабораторных методов (разработанные панели для высокопроизводительного секвенирования) методов биоинформатической обработки данных (полигенная оценка риска).

– доказана значимость полиморфных вариантов генов метаболизма соединительной ткани в развитии многофакторных форм патологии – остеоартрита и остеопороза, мутаций в генах коллагенов I типа – в развитии несовершенного остеогенеза, мутаций в генах коллагена V типа – в развитии синдрома Элерса-Данло.

– введено новое понятие – «структурные заболевания соединительной ткани», которые могут иметь как многофакторную, так и наследственную природу, при этом имея общие компоненты патогенеза и молекулярно-генетические маркеры.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– доказаны высокая частота встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у женщин с остеоартритом, а также у пациентов с несовершенным остеогенезом обоего пола;

- изложены факторы риска раннего дебюта и прогрессирования остеоартрита и остеопороза в целом, а также их клинических вариантов, в том числе у лиц с дисплазией соединительной ткани;
- раскрыты новые аспекты патогенеза моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани, с учётом клинической variability и сочетанного течения заболеваний.
- изучены уровни минеральной плотности костной ткани у лиц с различными клиническими вариантами остеоартрита, остеопороза, несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, также изучены полиморфные варианты генов, кодирующих структурные белки и факторы метаболизма соединительной ткани;
- проведена модернизация алгоритмов клинической диагностики синдрома Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, а также оптимизация методики секвенирования при данных заболеваниях.

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

- разработаны и внедрены новые алгоритмы клинической диагностики и генотипирования для пациентов с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло;
- определены перспективные методы оценки эффективности терапии витамином Д у пациентов с дефицитарными состояниями, а также показания к антирезорбтивной терапии у пациентов с несовершенным остеогенезом.
- создана комплексные клинико-генетические модели оценки риска развития различных клинических вариантов остеоартрита и остеопороза;
- представлены алгоритмы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с наследственными и многофакторными заболеваниями соединительной ткани для улучшения диагностики и лечения данной категории пациентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;
- идея базируется на анализе большого количества клинического материала (1463 пациентов с остеопорозом, 417 пациентов с остеоартритом, 65 пациентов с несовершенным остеогенезом и 43 пациента с синдромом Элерса-Данло);
- использовано сравнение полученных результатов работы с материалами ранее

опубликованных работ по данной тематике;

- установлено совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, вместе с тем получен ряд уникальных данных;

- использованы современные методы исследования и биоинформатической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи, основной концепции исследования, разработке и научном обосновании дизайна работы на основе многолетних целенаправленных исследований. Весь материал, представленный в работе, проанализирован и статистически обработан автором самостоятельно. Автор самостоятельно сформулировал выводы и практические рекомендации для использования в образовательной деятельности и в медицинских организациях. Все пациенты с наследственными формами патологии соединительной ткани были осмотрены автором, с определением программы лечения и динамического наблюдения.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Тюрина Антона Викторовича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение научной проблемы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с моногенными и многофакторными вариантами патологии соединительной ткани – остеоартритом и остеопорозом на основе углубленной клинической оценки дисплазии соединительной ткани и разработки клинико-генетических диагностических моделей с использованием выделенных новых молекулярных маркеров, а также создания панелей для высокопроизводительного секвенирования, что имеет важное значение для практических задач здравоохранения.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. ак. В.С. Моисеева МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Ефремовцевой Мариной Алексеевной, доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Лысенко Лидией Владимировной, доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних

болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. ак. В.С. Моисеева МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Карнаушкиной Марией Александровной.

На заседании 13 июня 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Тюрину Антону Викторовичу ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, 6 докторов наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, в том числе дополнительно введены на разовую защиту 7, проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

13.06.2024г.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Кобалава Ж.Д.

Ученый секретарь
диссертационного совета ЦИС 0300.004
д.м.н., профессор



Сафарова А.Ф.