

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 15.10.2025 протокол №14

О присуждении Дамарову Игорю Сергеевичу,

гражданину РФ,

учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Полногеномное выявление регуляторных SNPs человека на основе получения и анализа комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq» по специальности 1.5.7. – генетика, принята к защите 18.06.2025 г., протокол заседания № 7, диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утверждён ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутверждён Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Дамаров Игорь Сергеевич, 30 сентября 1996 года рождения. В 2020 году окончил Факультет естественных наук Новосибирского государственного университета с присуждением степени магистра по направлению подготовки «06.04.01 Биология». С 2020 г. по 2024 г. Дамаров И. С. обучался в очной аспирантуре ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». С 2021 г. по настоящее время работает в секторе постгеномной нейробиологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский

центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории регуляции экспрессии генов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Научный руководитель: **Корболина Елена Евгеньевна** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории регуляции экспрессии генов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), (г. Новосибирск).

Официальные оппоненты:

1. Кулаковский Иван Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник группы регуляции биосинтеза белка Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт белка Российской академии наук», (г. Пущино).

2. Миронова Надежда Львовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» (ИХБФМ СО РАН), (г. Новосибирск).

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), (г. Новосибирск) в своем положительном отзыве, составленном профессором, доктором биологических наук, руководителем лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, главным научным сотрудником ФИЦ ФТМ Гуляевой Людмилой Федоровной, и утвержденном директором ФИЦ ФТМ, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Воеводой Михаилом Ивановичем указала, что «Диссертационная работа Дамарова

Игоря Сергеевича «Полногеномное выявление регуляторных SNPs человека на основе получения и анализа комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика (биологические науки) – является законченным научно-квалификационным исследованием. Полученные результаты имеют важное значение для развития научных знаний в области генетики. По актуальности выбранной темы, научной новизне, достоверности основных положений, представленных результатов и сделанных на их основе выводов диссертационная работа отвечает требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с последующими редакциями), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дамаров Игорь Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика (биологические науки)». Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Дамарова Игоря Сергеевича рассмотрен и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» 11.09. 2025 года, протокол № 3.

Соискатель имеет всего 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, общим объемом 67 страниц, из них 4 статьи, входящие в международные базы цитирования (Web of Science и Scopus) и 1 тезис в материалах международной конференции. Во всех опубликованных работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. **Damarov I.S.**, Korbolina E.E., Rykova E.Y., Merkulova T.I. Multi-Omics Analysis Revealed the rSNPs Potentially Involved in T2DM Pathogenic Mechanism and Metformin Response// Int J Mol Sci.2024. V. 25. № 17.P. 9297. (IF 4.9, WoS, Scopus)

2. Antontseva E.V., Degtyareva A.O., Korbolina E.E., **Damarov I.S.**, Merkulova T.I. Human-genome single nucleotide polymorphisms affecting transcription factor binding and their role in pathogenesis // Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii. 2023. V.27. №6. P. 662-675. (IF 1.9, Scopus)

3. Bryzgalov L. O., Korbolina E. E., **Damarov I. S.**, Merkulova T. I.. The functional insight into the genetics of cardiovascular disease: results from the post-GWAS study // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2022. V. 26. №1. P. 65-73. (IF 1.9, Scopus) (IF 1.9, Scopus)

4. Korbolina E. E., Bryzgalov L. O., Ustrokhanova D. Z., Postovalov S. N., Poverin D. V., **Damarov I. S.**, Merkulova T. I.. A Panel of rSNPs Demonstrating Allelic Asymmetry in Both ChIP-seq and RNA-seq Data and the Search for Their Phenotypic Outcomes through Analysis of DEGs // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. № 14.P.7240. (IF 4.9, WoS, Scopus)

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва, все положительные. Отзывы прислали:

1. Зенкова М.А. – чл.-корр. РАН, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск.

2. Ощепков Д.Ю. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

3. Пахарукова М.Ю. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области генетики человека, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали своё письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих учреждений в области

молекулярной и медицинской генетики, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказано, что подход, основанный на выявлении аллель-специфических событий в эпигеномных (ChIP-seq) и транскриптомных данных (RNA-seq), позволяет с высокой эффективностью проводить поиск однонуклеотидных вариантов в регуляторных районах генома (pOHV) человека и использовать паттерн выявленных pOHV для функциональной интерпретации данных полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) и анализа экспрессии локусов количественных признаков (expression Quantitative Trait Loci, eQTL).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые на основании поиска аллель-специфических событий в полногеномных данных (ChIP-seq, RNA-seq), полученных на мононуклеарных клетках периферической крови человека, выявлено 14796 pOHV, расположенных в промоторных районах 5132 генов, из которых согласно данным GWAS 38.4% связаны с фенотипическими признаками, а 66.7% – с регуляцией экспрессии генов (eQTL из каталога GTEx).

Впервые показано, что более 3000 pOHV расположены в регуляторных районах генов, которые потенциально связаны с развитием сахарного диабета второго типа с осложнением в виде диабетической ретинопатии, среди них гены *INSR* (rs1191761736, rs929908100, rs1864010), *PIK3R2* (rs182197351, rs12052085) и *AKT1* (rs10136000, rs2498788, rs2498786), играющие важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, а также 367 pOHV в генах, вовлеченных в формирование ответа на терапию антигипергликемическим препаратом метформином, включая гены *NMT1* (rs62065834, rs62065833, rs6503412) и *AK5* (rs2689680), продукты которых участвуют в метформин-опосредованном ингибировании глюконеогенеза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые на основе анализа ChIP-seq и

RNA-seq данных создана панель однонуклеотидных вариантов в регуляторных районах генов человека, которая в приложении к независимым данным позволяет проводить широкомасштабный поиск рОНВ в локусах риска развития различных заболеваний, а также выявлять новые рОНВ, вовлеченные в патогенез заболеваний и/или ответ на лекарственные препараты.

рОНВ, выявленные как потенциально связанные с механизмами развития сахарного диабета второго типа с осложнением в виде ретинопатии (N=3810) и ответом на лечение метформином (N=367), могут быть использованы для ген-кандидатного анализа с целью дальнейшего изучения их роли в патогенезе диабета второго типа и индивидуальной чувствительности на терапию метформином.

Полученные в диссертационной работе данные представляют интерес для научно-исследовательских организаций биологического и медицинского профиля, изучающих молекулярно-генетические механизмы регуляции экспрессии генов у человека, а также могут быть использованы в образовательном процессе при чтении курсов по биоинформатике, общей и медицинской генетике.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы высокопроизводительные методы секвенирования RNA-seq и ChIP-seq, позволяющие проводить поиск рОНВ на основании анализа аллель-специфических событий. Для получения данных ChIP-seq и RNA-seq использовались различные методы клеточной и молекулярной биологии, включающие выделение мононуклеарных клеток периферической крови, их подсчет в камере Горяева, экстракцию ДНК и РНК, полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, электрофорез в агарозном и полиакриламидном геле, иммунопреципитацию хроматина с антителами к гистоновым модификациям H3K4me3 и H3K27ac, приготовление ChIP-seq и RNA-seq библиотек. Для биоинформатического анализа данных ChIP-seq и RNA-seq использовались авторские скрипты на языках Perl и R. Анализ

аллель-специфических событий проводился с применением двустороннего биномиального теста и последующей поправкой Бенджамини-Хохберга как в данных ChIP-seq, так и RNA-seq. Для функциональной аннотации дифференциально экспрессирующихся генов использовались базы данных KEGG, GO и Reactome.

Оценка достоверности результатов исследования выявила их высокую надежность, которая подтверждается использованием адекватных экспериментальных протоколов, корректными способами статистической обработки комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq для поиска pOHV, высокой сопоставимостью полученной панели pOHV с данными eQTL анализа консорциума GTEx и данными ChIP-seq по аллель-специфическому связыванию транскрипционных факторов ресурса ANANASTRA, а также сравнительным анализом с существующими литературными источниками. Результаты исследования статистически обработаны, достоверны и могут быть использованы другими исследователями.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов работы, включающих выделение мононуклеарных клеток периферической крови, подготовку ChIP-seq и RNA-seq библиотек, биоинформатическую обработку данных секвенирования, формирование панели pOHV и ее анализ, а также в подготовке публикаций. Создание панели pOHV проводилось по биоинформатическому алгоритму, разработанному н.с., к.б.н. Брызгаловым Л.О. (ФИЦ ИЦиГ СО РАН).

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п.9. «Реализация генетической информации (транскрипция, трансляция). Механизмы регуляции экспрессии генов. Взаимодействие генов», п. 16. «Генетическая/молекулярно-генетическая биоинформатика и методы многомерного анализа», п.23. «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения», п.24. «Молекулярно-

генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генотерапия» специальности 1.5.7. – генетика (биологические науки).

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Дамаров И.С. аргументированно ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в текущей редакции).

На заседании 15 октября 2025г. диссертационный совет принял решение присудить Дамарову И.С. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, связанной с выявлением одонуклеотидных вариантов в регуляторных районах генома человека на основе анализа аллель-специфических событий в полногеномных ChIP-seq и RNA-seq данных, созданием панели рОНВ и использованием последней для выявления рОНВ, вовлеченных в механизмы развития сахарного диабета второго типа и ответа на противодиабетический препарат метформин.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.7. - генетика, участвующих в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя диссертационного совета,

доктор биологических наук

Н.Б. Рубцов

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

15.10.2025 г.

