



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52. e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru
Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

27.12.2022 № 1701-931.1-123

На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
доктор биологических наук


Мартыненко В.Б.

«27» декабря 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Института биохимии и генетики
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
о диссертационной работе
Зариповой Алии Рамилевны**

Диссертация Зариповой Алии Рамилевны по теме: «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза» выполнена в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

В период подготовки диссертации с 2018 по 2022 годы соискатель Зарипова Алия Рамилевна обучалась в очной аспирантуре в Институте биохимии и генетики - обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по направлению подготовки 1.5.7. «Генетика» биологические науки. С октября 2022 года по настоящее время работает на должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека.

В 2017 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению 06.03.01 - Биология.

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Кандидатские экзамены сданы 18 июня 2019 г. (история и философия науки (биологические науки), 24 июня 2019 г., иностранный язык (английский), 22 июня 2022 г. (генетика).

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, протокол № 8 от 12.11.2018.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы.

Личный вклад автора.

Определение темы, цели и задач диссертационной работы проводилось совместно с научным руководителем, д.б.н, доц. Хусаиновой Р.И.. Формирование литературного обзора по теме исследования, экспериментальная работа, заключающаяся в проведении молекулярно-генетического исследования образцов ДНК больных незавершенным остеогенезом, формировании выборки (с последующим выделением ДНК) и генотипирования (ПЦР, NGS-технология,

секвенирование по Сэнгеру) автором были выполнены самостоятельно. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата, а также материалов для публикаций проводились лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов в ходе молекулярно-генетического исследования пациентов с незавершенным остеогенезом подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке пациентов и контрольных образцов, а также актуальных в настоящий момент молекулярно-генетических и биоинформатических методов анализа. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна.

Впервые проведен поиск и идентификация патогенных вариантов генов, приводящих к развитию незавершенного остеогенеза (НО) и установлена молекулярная причина заболевания у 63,5% пациентов из Республики Башкортостан. Поиск патогенных изменений с применением NGS технологии выявил 43 мутаций в 14 генах (*COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *P3H1*, *ERCC4*, *PTH1R*, *ALOX12B*, *ARSB*, *PLEKHM1*, *SGMS2*, *TGFB1*, *CLCN7*, *FGF23*, *LAMB3*), из которых 30 патогенных вариантов изменений нуклеотидной последовательности обнаружено в двух генах коллагена 1 типа (*COL1A1* и *COL1A2*), 11 из которых ранее не были описаны в литературе, что составило 93,8% от всех выявленных мутаций. Впервые обнаружена ранее неописанная мутация с.1051G>T (p.Glu351*) в гене *P3H1*, который участвует в посттрансляционной модификации коллагена у пациента башкирской этнической принадлежности. Впервые идентифицирована мутация с.-14C>T в гене *IFITM5* у трех неродственных пациентов с V типом НО.

Практическая значимость результатов.

Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание молекулярно-генетических основ незавершенного остеогенеза и являются теоретической и методической основой для разработки научно обоснованного алгоритма ДНК-диагностики, оптимального для конкретного региона с учетом популяционных особенностей народов, проживающих в Республике Башкортостан.

Полученные результаты позволили создать таргетную NGS панель для диагностики НО на основе анализа двух генов коллагена первого типа, что позволит проводить более эффективную ДНК диагностику заболевания. Полученные результаты имеют важное практическое значение для повышения эффективности медико-генетического консультирования отягощенных семей с незавершенным остеогенезом в регионе с этнически подразделенной структурой населения.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.

Соискатель имеет 7 опубликованных статей, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 3 статьи индексируются в международных базах Scopus и в Web of Science.

Научные статьи:

1. Зарипова А.Р., Нургалиева Л.Р., Тюрин А.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Поиск мутаций в гене интерферон индуцированного трансмембранного белка 5 (IFITM5) у больных несовершенным остеогенезом. Медицинская генетика 2019. Т. 18. №10. С. 21-29. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.21-29.
2. Зарипова А.Р., Нургалиева Л.Р., Тюрин А.В., Хусаинова Р.И. Проблема клинической гетерогенности несовершенного остеогенеза тип 5. Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. №2. С. 53-54.
3. Зарипова А.Р., Скрябин Н., Короткая Т., Захарова Е.Ю., Тюрин А.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза в Республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2020. Т. 19. №8. С. 57-58. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.57-58.
4. Зарипова А.Р., Хусаинова Р.И. Современная классификация и молекулярно-генетические аспекты незавершенного остеогенеза. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020. Т. 24. № 2. С. 219-227. DOI 10.18699/VJ20.614.
5. Nadyrshina, D.; Zaripova, A.; Tyurin, A.; Minniakhmetov, I.; Zakharova, E.; Khusainova, R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). Genes 2022. V. 13. №1. P. 124-138. DOI:10.3390/genes13010124

6. Tyurin, A.; Merkurjeva, E.; Zaripova, A.; Markova, T.; Nagornova, T.; Dantsev, I.; Nadyrshina, D.; Zakharova, E.; Khusainova, R. 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. *Biomedicines* 2022. № 10. P. 2363-2377. DOI: 10.3390/biomedicines10102363
7. Зарипова А.Р., Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И. Спектр и частоты патогенных изменений у пациентов с несовершенным остеогенезом из Республики Башкортостан. *Медицинская генетика* 2022. Т. 21. № 9. С. 41-44. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.09.41-44
8. Надыршина Д.Д., Зарипова А.Р., Тюрин А.В., Ахметова В.Л., Хусаинова Р.И. Молекулярная диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани. *Медицинская генетика*. 2022. Т. 21. № 10. С. 23-27. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.23-27

Таким образом, требования по полноте опубликования основных научных результатов соблюдены. Препятствий по критериям: «Опубликованность. Количество статей в рецензируемых журналах. Количество рецензируемых журналов» для принятия диссертации к публичной защите нет.

Диссертационное исследование Зариповы Алии Рамилевны соответствует паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика, биологические науки (пункт 17 – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия»), охватывающей проблемы генетики человека.

Учитывая актуальность темы диссертационной работы Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза», её научную значимость, новизну полученных результатов, высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, аргументированность выводов, Ученый совет ИБГ УФИЦ РАН считает, что диссертационное исследование является научно-квалификационной работой, в которой даны решения поставленных задач.

Результаты исследования достоверны. Выводы адекватны используемым методам и соответствуют поставленным задачам. Научные положения и выводы базируются на результатах собственных исследований автора.

Диссертационное исследование Зариповой А.Р. удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика, биологические науки и соответствует заявленной специальности, о чем свидетельствуют пункты 16 и 17 «Паспорта специальности».

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика, биологические науки в диссертационном совете 24.1.218.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Заключение принято на заседании Ученого совета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Присутствовало на заседании 18 человек. Результаты голосования:

«за» – 18 чел., «против» – 0, воздержались – 0, протокол № 7 от 21.12.2022 года.

Председатель Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н., профессор, член-корр. РАО



Хуснутдинова Э.К.

Хуснутдинова Э.К.

Ученый секретарь Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н.

Гималов Ф. Р.

Гималов Ф. Р.