

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Зариповой Алии Рамилевны
«Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки)**

Диссертационная работа Зариповой Алии Рамилевны посвящена изучению молекулярно-генетических основ незавершенного (несовершенного) остеогенеза (МКБ-10: Q78). Изучение механизмов развития заболевания и роли причинных генов является одним из основных направлений исследований патогенеза незавершенного (несовершенного) остеогенеза. Установлено, что молекулярные дефекты в более, чем 20-ти генах могут быть причиной заболевания и генетическая гетерогенность заболевания до сих пор до конца неизвестна. Незавершенный (несовершенный) остеогенез обладает широким фенотипическим спектром, что усложняет диагностику болезни. Поэтому актуальность тематики проведенного исследования не вызывает сомнений.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне с применением современных методов анализа. Для поиска патогенных вариантов генов использовали три NGS таргетные панели (13, 166 и 664 гена), с использованием разных приборов для массового параллельного секвенирования. По полученным результатам исследования была создана авторская таргетная NGS-панель двух генов коллагена I типа. Обработка файлов, полученных с секвенатора, проводилась путем использования двух программ «VariFind» и «NGS Wizard». Определение клинической значимости найденных вариантов осуществлялось при помощи множества современных баз данных, программ патогенности и источников литературы. Выявленные патогенные изменения подтверждались у пробанда и идентифицировались у членов его семьи методом, который является «золотым стандартом» секвенирования, – секвенированием по Сэнгеру. Работа производилась на

большой выборке – 226 человек. В это число вошли люди с патологией, их родственники и группа здоровых индивидов, в качестве контроля, которая составила 48 человек. Все из Республики Башкортостан.

В результате проведенного исследования Зариповой А.Р. было выявлено 43 патогенных изменения в 14 генах у 54 пациентов с незавершенного (несовершенного) остеогенеза из Республики Башкортостан. Молекулярный дефект заболевания идентифицирован у 58,7% пациентов с незавершенным остеогенезом. Патогенные изменения нуклеотидной последовательности выявлены в 4 генах, вовлеченных в патогенез незавершенного остеогенеза, из которых 11 мутаций выявлены впервые и нигде не описаны. 19 патогенных типов мутаций выявлены в гене *COL1A1*, 12 мутаций – в гене *COL1A2*, по одному патогенному изменению в генах *IFITM5*, *P3H1*. Также было выявлено по одному изменению в генах *ERCC4*, *PTH1R*, *ALOX12B*, *ARSB*, *PLEKHM1*, *SGMS2*, *TGFB1*, *CLCN7*, *FGF23*, *LAMB3*, ранее неописанных в качестве причинных генов незавершенного (несовершенного) остеогенеза. Доля мутаций, которые были найдены в генах *COL1A1* и *COL1A2*, составила 93,9%. Поэтому, на основе анализа этих двух генов, была создана авторская таргетная NGS-панель генов *COL1A1* и *COL1A2*.

Результаты работы были опубликованы в 17 статьях, 7 из которых рекомендованы ВАК, а 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в ядро Российского индекса научного цитирования. Результаты работы были представлены на 12 конференциях, 8 из которых с международным участием.

В целом, ознакомление с авторефератом диссертации Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), позволяет сделать вывод, что работа выполнена на высоком уровне, по своей научной и практической значимости соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует требованиям п. 9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), а ее автор, Зарипова Алия Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Профессор кафедры Факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Чулков Василий Сергеевич

14 марта 2023 г.

Начальник управления кадров

Казакова Татьяна Владимировна

14 марта 2023 г.



Сведения о составителе отзыва:

Чулков Василий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес места работы: 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Должность: профессор кафедры факультетской терапии

e-mail: kanc@chelsma.ru

Телефон: +7 (351) 232-73-71 (приемная)

Сайт организации: <https://chelsma.ru/>