

РОССИЙ ФЕДЕРАЦИЯНЫ ФӘН ҺӘМ
ЮГАРЫ БЕЛЕМ БИРЕУ МИНИСТРЛЫҖЫ
ЮГАРЫ БЕЛЕМ БИРЕУ
ФЕДЕРАЛЬ ДӘУЛӘТ БЮДЖЕТ МӘГАРИФ
УЧРЕЖДЕНИЕБЫ

«ОФФ ФӘН ҺӘМ ТЕХНОЛОГИЯЛАР
УНИВЕРСИТЕТЫ»
(Өфө университеты)

Заки Валиди урамы, 32. Офс калаһы. БР. 450076

тел.: 8 (347) 272-63-70 факс: (347) 273-67-78 e-mail: rector@uust.ru https://uust.ru
ОКПО 79067778 ОГРН 1220200037474 ИНН/КПП 0274975591/027401001



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И
ТЕХНОЛОГИЙ»

(Уфимский университет, УУиТ)

Заки Валиди ул., 32. Уфа. РБ. 450076

от « » 20 г. №
на № от

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного Образовательного
учреждения высшего Образования
Уфимский университет науки и
технологий

проф. Мустафина С.А.

«06» 06 2023г



ЗАК ПОЧТЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного Образовательного учреждения
высшего Образования «Уфимский университет науки и технологий» о
диссертационной работе
Валовой Яны Валерьевны**

Диссертация «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников» выполнена на кафедре генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирского государственного университета (в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 08.07.2022 № 644 Федеральное государственное бюджетное Образовательное учреждение высшего Образования «Уфимский университет науки и технологий») совместно с лабораторией молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Валова Яна Валерьевна в 2017 году окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 06.04.01 - Биология. В период подготовки диссертации соискатель являлась аспирантом по очной форме обучения кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 06.06.01 – Биологические науки, направленность (профиль) образовательной программы 03.02.07 – Генетика.

Удостоверение и справка о сдаче кандидатских экзаменов выданы в 2023 г. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

Научный руководитель - Хуснутдинова Эльза Камилевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», а также директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы. Диссертационная работа Валовой Я.В. направлена на изучение молекулярно-генетических особенностей развития наследственного и спорадического рака яичников у женщин из Республики Башкортостан. Тема диссертационного исследования Валовой Я.В. является весьма актуальной, поскольку рак яичников представляет собой один из наиболее распространенных типов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы.

В диссертационной работе Валовой Яны Валерьевны проведены таргетное NGS-секвенирование 48 образцов ДНК больных РЯ с подозрением на наследственный характер заболевания, биоинформатический анализ полученных

данных, подтверждение методом прямого секвенирования по Сэнгеру выявленных изменений нуклеотидной последовательности ДНК и отобраны для последующего изучения в исследовании типа «случай-контроль» 6 вероятно патогенных вариантов (с.3143delG/*BRCA1*, с.3700_3704delGTAAA/*BRCA1*, с.2199delG/*BRCA1*, с.3751dupA/*BRCA2*, с.1187G>A/*MUTYH* и с.429G>A/*NBN*), а также 9 вариантов неясной клинической значимости (с.5624A>C/*BRCA2*, с.3968A>G/*BRCA2*, с.1492G>A/*MRE11*, с.1480G>A/*MRE11*, с.985G>A/*MUTYH*, с.2149C>T/*ATM*, с.315G>C/*PALB2*, с.1912T>C/*NBN* и 1967_1969dupGTC/*BARD1*). Получена оценка частоты гетерозиготного носительства редких аллелей данных изменений нуклеотидной последовательности ДНК среди больных раком яичников и контроля из РБ. Проведен анализ клинико-морфологических особенностей течения заболевания у пациенток с выявленными клинически значимыми изменениями в исследованных генах и без них. Проведена оценка частоты встречаемости редких аллелей 10 полиморфных локусов потенциальных генов-кандидатов рака яичников (rs117230607/*ATP23*, rs144292904/*ADPRH*, rs147006695/*PON3*, rs17850034/*USP45*, rs17879749/*MMP1*, rs36007488/*TBRG4*, rs61757718/*PIK3C2G*, rs73052628/*NRIP2*, rs763243801/*RGS20*, rs201755391/*PARP14*) среди больных РЯ и здоровых женщин русской этнической принадлежности. Получены данные об ассоциации минорных аллелей изученных полиморфных локусов с риском развития рака яичников. Исследовано распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs13181, rs238406, rs4150407, rs861539 и rs3218536 генов системы репарации ДНК *ERCC2*, *ERCC3*, *XRCC2*, *XRCC3* и определены маркеры повышенного и пониженного риска развития заболевания.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором самостоятельно изучена зарубежная и отечественная литература по теме диссертации и лично написана рукопись данной работы. Автор непосредственно участвовал в подготовке материалов к публикациям и их написании. Основная часть экспериментальной работы: выделение ДНК, таргетное NGS-секвенирование, биоинформатический анализ, секвенирование ДНК по Сэнгеру, амплификация, рестрикционный анализ, анализ кривых плавления с высокой

разрешающей способностью (HRM), высокопроизводительная ПЦР в режиме реального времени по технологии Fluidigm выполнены автором самостоятельно. Соискатель самостоятельно обрабатывал, анализировал и обобщал полученные данные.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных молекулярно-генетических и статистических методов. Результаты исследования согласуются с данными, представленными в отечественной и зарубежной литературе.

Научная новизна и практическая значимость результатов.

В результате проведенного таргетного NGS-секвенирования 48 образцов ДНК больных с клиническими признаками наследственного рака яичников (НРЯ) из Республики Башкортостан, у одной пациентки выявлен ранее не описанная нонсенс мутация в гене *NBN* (с.429G>A). Впервые у пациентки с клиническими признаками НРЯ обнаружено сочетанное носительство двух патогенных вариантов – с.2199delG/*BRCA1* и с.1100delC/*CHEK2*. В результате биоинформатического анализа данных таргетного секвенирования впервые у пациенток с клиническими признаками НРЯ были выявлены 4 варианта неясной клинической значимости – с.3968A>G/*BRCA2*, с.1486G>C/*PALB2*, с.515T>C/*NBN*, с.1967_1969dupGTC/*BARD1*.

Впервые получена оценка частоты гетерозиготного носительства редких аллелей вероятно патогенных вариантов с.3143delG/*BRCA1*, с.3700_3704delGTAAA/*BRCA1*, с.2199delG/*BRCA1*, с.3751dupA/*BRCA2*, с.1187G>A/*MUTYH*, с.429G>A/*NBN*, а также вариантов неясной клинической значимости с.5624A>C/*BRCA2*, с.3968A>G/*BRCA2*, с.1492G>A/*MRE11*, с.1480G>A/*MRE11*, с.985G>A/*MUTYH*, с.2149C>T/*ATM*, с.315G>C/*PALB2*, с.1912T>C/*NBN* и 1967_1969dupGTC/*BARD1* среди больных РЯ и здоровых доноров из РБ. При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов изученных локусов достоверных различий между выборками не выявлено ($p > 0,05$). Проведен анализ клинико-морфологических особенностей течения заболевания у пациенток с выявленными клинически значимыми изменениями в исследованных генах и без них. Отягощенный семейный онкологический анамнез и

низкодифференцированную серозную аденокарциному достоверно чаще диагностировали у женщин с идентифицированными патогенными вариантами.

Впервые проведен анализ встречаемости частот редких аллелей 10 генетических вариантов потенциальных генов-кандидатов РЯ rs117230607/*ATP23*, rs144292904/*ADPRH*, rs147006695/*PON3*, rs17850034/*USP45*, rs17879749/*MMP1*, rs36007488/*TBRG4*, rs61757718/*PIK3C2G*, rs73052628/*NRIP2*, rs763243801/*RGS20*, rs201755391/*PARP14* среди больных РЯ и здоровых женщин русской этнической принадлежности из Республики Башкортостан. Установлено, что носительство редкого аллеля полиморфного варианта rs17879749 в гене *MMP1* было ассоциировано с пониженным риском развития спорадических форм РЯ (OR=0,19, p=0,035).

Впервые проведен ассоциативный анализ полиморфных вариантов rs13181, rs238406, rs4150407, rs861539 и rs3218536 генов системы репарации ДНК (*ERCC2*, *ERCC3*, *XRCC2*, *XRCC3*) с риском развития эпителиального РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Установлено, что аллель rs13181*G гена *ERCC2* является генетическим маркером повышенного риска развития РЯ у русских, аллель rs861539*G гена *XRCC3* – маркером повышенного риска развития РЯ у татар. Выявлена ассоциация аллеля rs13181*G и генотипа rs13181*GG гена *ERCC2* с повышенным риском наследственных форм РЯ, РЯ в постменопаузе и с тяжелым течением заболевания.

На основе молекулярно-генетических маркеров, выявленных в ходе исследования с использованием алгоритмов машинного обучения, было разработано 2 модели, предсказывающих риск развития РЯ. В качестве предикторов для 1 модели были использованы данные генотипирования полиморфных локусов генов репарации ДНК rs238406/*ERCC2*, rs13181/*ERCC2*, rs4150407/*ERCC3*, rs861539/*XRCC3* и rs3218536/*XRCC2*, а также менопаузальный статус и этническая принадлежность. Предикторами для 2 модели служили данные генотипирования полиморфных вариантов rs238406/*ERCC2*, rs13181/*ERCC2*, rs4150407/*ERCC3*, rs861539/*XRCC3*, rs3218536/*XRCC2*, rs117230607/*ATP23*, rs144292904/*ADPRH*, rs147006695/*PON3*, rs17850034/*USP45*, rs17879749/*MMP1*, rs36007488/*TBRG4* и

rs61757718/*PIK3C2G*. Обе модели обладали средней предсказательной способностью (AUC=0,69 и AUC=0,66, соответственно).

Полученные в ходе настоящей работы данные расширяют знания о генетической предрасположенности к возникновению РЯ, а также могут быть полезны для разработки новых подходов ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения патологии и персонализации лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Материалы исследования могут использоваться при чтении лекций по медицинской генетике и онкогенетике на биологических факультетах университетов, медицинских ВУЗов, а также на курсах повышения квалификации медицинских работников.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. По теме диссертационного исследования опубликовано 28 печатных работ, включая тезисы конференций, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. **Валова Я. В.** Роль полиморфных вариантов гена эксцизионной репарации ERCC2 в патогенезе рака яичников у женщин разного этнического происхождения/ Я. В. Валова, Э. Т. Мингажева, Д.С. Прокофьева и др. //Гены и клетки. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 56-59 DOI: 10.23868/202209008 (Scopus)
2. **Валова Я. В.** Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор)/ Я. В. Валова, Э. Т. Мингажева, Д. С. Прокофьева, и др. //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7. – №. 4. – С. 330-362 DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2 (Scopus).
3. Prokofyeva D. S. Targeted next-generation sequencing of 21 candidate genes in hereditary ovarian cancer patients from the Republic of Bashkortostan/ D. S. Prokofyeva, E. T. Mingazheva, **Y. V. Valova**, D. D. et al. //Journal of Ovarian Research. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 1-8 doi: 10.1186/s13048-023-01119-z (WoS, Scopus)
4. Богданова Н. В. Поиск ассоциаций вариантов с. 1492 G> A/*MRE11* и с. 1480G> A/*MRE11* с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан/ Н. В. Богданова, **Я. В. Валова**, Д. С. Прокофьева и др. //Медицина труда и экология человека. – 2021. – №. 2 (26). – С. 93-100. DOI: 10.24411/2411 - 3794-2021 -10208 (ВАК)

Диссертационное исследование Валовой Я.В. 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 «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников» Валовой Я.В. 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 РАН.

Заключение принято на заседании кафедры генетики и фундаментальной медицины биологического факультета Федерального государственного бюджетного Образовательного учреждения высшего Образования «Уфимский университет науки и технологий».

Присутствовало на заседании 14 чел. Результаты голосования:

«за» - 14 чел., против - нет, воздержались - нет, протокол №8 от 15 мая 2023г.

Заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уфимский университет науки и
технологий»
д.б.н., профессор, член-корр. РАО

Хуснут

Хуснутдинова
Эльза Камилевна

