

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.005
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 26.03.2025 г., протокол № 9-3

О присуждении Аюповой Гузель Рамилевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» по специальности 1.5.7. Генетика в виде рукописи принята к защите 12.02.2025, протокол №9-ПЗ, диссертационным советом ПДС 0300.005 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 14 июня 2022 года №379).

Соискатель Аюпова Гузель Рамилевна 1983 года рождения, в 2006 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2006 - 2007 гг. прошла интернатуру по специальности «Педиатрия», в 2015 - 2016 гг. – интернатуру по специальности «Неврология» при институте последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ИДПО БГМУ).

В 2021 - 2023 гг. обучалась в аспирантуре на кафедре медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО БГМУ по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки «Фундаментальная медицина».

В 2024 году соискатель работала заместителем главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена на кафедре на кафедре медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО БГМУ.

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения России.

Официальные оппоненты:

1. Асанов Алий Юрьевич, гражданин РФ, доктор биологических наук (1.5.7. Генетика), академик РАЕН, профессор кафедры медицинской генетики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
2. Скрыбин Николай Алексеевич, гражданин РФ, кандидат медицинских наук (1.5.7. Генетика), руководитель лаборатории геномики орфанных болезней научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», расположенное по адресу г. Москва, ул. Москворечье, 1, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук (специальность: 3.1.21 Педиатрия), профессором, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующей научно-практическим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова Кондратьевой Еленой Ивановной и утвержденном директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктором медицинских наук Куцевым Сергеем Ивановичем, указала, что диссертация Аюповой Гузель Рамилевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по изучению эпидемиологических, клинико-генетических аспектов муковисцидоза в Республике Башкортостан.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 2.2 (кандидатская) раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Аюпова Гузель Рамилевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН», «Перечнем ВАК», 3 в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и

«Web of Science», из них 1 относится к Q2. Общий объем публикаций 4,8 п.л.

Авторский вклад 85 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Аюпова Г.Р. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза/ Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. // Казанский медицинский журнал. - 2022. - Т. 103. - № 4. - С. 628 - 640. doi: 10.17816/KMJ2022-628 (Scopus)

2. Аюпова Г.Р. Муковисцидоз: современные возможности диагностики и лечения на основе молекулярного патогенеза /Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21. - № 9. - С. 22 - 27. doi: 10.25557/2073-7998.2022.09.22-27 (Перечень РУДН, перечень ВАК).

3. Аюпова Г.Р. Муковисцидоз: диагностика и лечение на основе молекулярного патогенеза / Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. // Естественные и технические науки. - 2022. - Т. 9. - № 172. - С. 60 - 70. doi: 10.25633/ETN.2022.09.06 (Перечень ВАК)

4. Аюпова Г.Р. Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза в Республике Башкортостан / Аюпова Г. Р., Хусаинова Р. И. // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2023. - Т. - 9. - № - 4. - С. 474-485. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-4 (Web of Science, Scopus)

5. Аюпова Г.Р. Проблемы ранней диагностики муковисцидоза/ Аюпова Г.Р., Аглетдинов Э.Ф., Хусаинова Р.И. // Естественные и технические науки. - 2023. - № 1(188). - С. 166-173. doi: 10.25633/ETN.2022.09.06 (Перечень ВАК).

6. Ayupova G. Population Characteristics of the Spectrum and Frequencies of CFTR Gene Mutations in Patients with Cystic Fibrosis from the Republic of Bashkortostan (Russia) / Ayupova G., Litvinov S., Akhmetova V., Minniakhmetov I., Mokrysheva N., Khusainova R. // Genes 2024, 15, 1335 (Web of Science, Scopus Web of Science, Scopus, Q2).

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

- Полоникова Алексея Валерьевича – гражданина Российской Федерации,

доктора медицинских, профессора (1.5.7 Генетика), директора научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Зинченко Рены Абульфазовны - гражданки Российской Федерации, доктора медицинских, профессора (1.5.7 Генетика), члена-корреспондента РАН, заместителя директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующей лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующей кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

- Боготовой Залины Ихсановны - гражданки Российской Федерации, кандидата биологических наук (1.5.7 Генетика), доцента кафедры биологии, геоэкологии и молекулярно-генетических основ живых систем Института математики и естественных наук Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»;

- Глотова Андрея Сергеевича - гражданина Российской Федерации, доктора биологических наук (1.5.7 Генетика), руководителя отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

В отзывах отмечена актуальность проведенного исследования, достоверность полученных данных, научная новизна и практическая значимость для диагностики муковисцидоза в Российской Федерации.

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

Доктор медицинских наук Асанов Алий Юрьевич является крупным специалистом в области медицинской генетики. В частности, в сфере его научных интересов находится изучение популяционных механизмов распространения и клинических особенностей наследственных болезней, проблемы изучения диагностики, распространенности, лечения, профилактики моногенных заболеваний.

Основные публикации Асанова Алия Юрьевича по тематике диссертационного исследования:

1. Милованова А.М., Вашурина Т.В., Ананьин П.В., Пушков А.А., Цыгин А.Н., Савостьянов К.В., Асанов А.Ю. Клиническая гетерогенность российских детей с нуклеотидными вариантами в гене *CRB2* // Медицинская генетика. - 2021. - Т. 20, № 12 - С. 58-61.

2. Мазанова Н.Н., Асанов А.Ю., Баканов М.И., Чебеляев И.Ю., Савостьянов К.В. Современные представления о клинике, диагностике и терапии болезни Фабри // Медицинская генетика. - 2021. - Т. 20, № 6 - С. 3-13.

3. Тапыев Е.В., Асанов А.Ю., Симонова О.И., Сухомясова А.Л., Павлова К.К., Чебеляев И.Ю. Применение ПЦР реального времени для диагностики мутации Z гена *PI* у пациентов с дефицитом альфа-1 антитрипсина // Якутский медицинский журнал. – 2022, № 2. - С. 16-18.

4. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Сперанская А.С., Мацвай А.Д., Асанов А.Ю., Никольская К.А., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Ипатова М.Г., Мухина Т.Ф., Карнаушкина М.А., Бордин Д.С. Спектр вариантов генов *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC*, *CFTR* и *CPA1* у пациентов с хроническим панкреатитом в России // Современные технологии в медицине. - 2023. - Т. 15, № 2.- С. 60-72.

5. Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Mazanova N.N., Pakhomov A.V., Trufanova E.V., Alexeeva A., Sladkov D.G., Kuzenkova L.M., Asanov A.Yu.,

Fisenko A.P. Genotype-phenotyp correlations in 293 Russian patients with causal Fabry disease variants // Genes. - 2023. - Т. 14, № 11. - P. 2016 -2034.

Кандидат медицинских наук Скрыбин Николай Алексеевич является известным специалистом в области молекулярно-генетической диагностики орфанных заболеваний. Сфера его научных интересов связана с анализом хромосомного дисбаланса и эпигенетической вариабельности на разных этапах индивидуального развития человека, изучением молекулярно-генетического патогенеза различных наследственных заболеваний человека, в том числе и муковисцидоза.

Основные публикации Скрыбина Николая Алексеевича по тематике диссертационного исследования:

1. Соловьёва Е.В., Склеймова М.М., Минайчева Л.И., Агафонова А.А., Петрова В.В., Скрыбин Н.А. Разработка универсальной панели STR-маркеров для проведения ПТГ-М муковисцидоза с учетом специфического гаплотипа хромосом, несущих вариант F508DEL гена *CFTR* // Медицинская генетика. - 2023. - Т. 22, № 6. - С. 38-50.

2. Беляева Е.О., Кашеварова А.А., Васильев С.А., Скрыбин Н.А., Лопаткина М.Е., Дроздов Г.В., Федотов Д.А., Лебедев И.Н. Идентификация модифицирующих хромосомных вариантов у здоровых носителей патогенетических значимых CNV // Медицинская генетика. - 2021. - Т. 20, № 10. - С. 47-49.

3. Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Сивцев А.А., Постригань А.Е., Саковская Т.А., Зарубин А.А., Минайчева Л.И., Агафонова А.А., Петрова В.В., Равжаева Е.Г., Филимонова М.Н., Назаренко Л.П., Сеитова Г.Н., Скрыбин Н.А., Васильева О.Ю., Салюкова О.А. Комплексный подход в диагностике болезни Вильсона-Коновалова в Сибирском регионе // Медицинская генетика. - 2021. - Т. 20, № 10 (231). - С. 53-56.

4. Fonova E.A., Zhalsanova I.Zh., Skryabin N.A. Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases // RUDN Journal of Medicine. 2024. T. 28. № 2. С. 282-292.

5. Скрыбин Н.А., Жигалина Д.И., Степанов В.А. Роль сплайсинга в патогенезе моногенных болезней // Генетика. 2022. Т. 58. № 10. С. 1155-1163.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» является крупным научным центром, сотрудники которого активно занимаются проблематикой, соответствующей теме диссертационной работы Аюповой Гузель Рамилевны, что подтверждается их научными публикациями:

1. Кондратьева Е.И., Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Изучение редкого варианта гена *CFTR* C.1329_1350DEL в гомозиготном состоянии у ребенка с муковисцидозом с помощью функциональных тестов // Медицинская генетика. - 2024. - Т. 23, № 1. - С. 60-68.

2. Ефремова А.С., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л., Мокроусова Д.О., Краснова М.Г., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Махнач О.В., Алимов А.А., Гольдштейн Д.В., Кондратьева Е.И. Персонализированная оценка эффективности таргетных препаратов для терапии муковисцидоза у пациента с редкими вариантами гена *CFTR* C.264_268DELATATT и C.3139+1G>C // Гены и Клетки. - 2024. - Т. 19, № 2. - С. 265-277.

3. Куцев С.И., Щагина О.А., Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта // Пульмонология. - 2024. - Т. 34, № 2. - С. 151-157.

4. Colombo C., Ramm G.A., Lindblad A., Corti F., Porcaro L., Alghisi F., Asherova I., Evans H., Kashirskaya N., Kondratyeva E., Lewindon P.J., de Monestrol I., Oliver M., Ooi Ch.Y., Padoan R., Shankar S., Alicandro G. Characterization of *CFTR* mutations in people with cystic fibrosis and severe liver disease who are not

eligible for CFTR modulators // Journal of Cystic Fibrosis. - 2023. - Т. 22, № 2. - С. 263-265.

5. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. - 2023. - Т. 33, № 2. - С. 171-181.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан алгоритм молекулярной диагностики муковисцидоза на основе региональных особенностей распределения спектра и частот мутаций в гене *CFTR* для подтверждающей ДНК-диагностики кистозного фиброза у детей из группы риска по результатам неонатального скрининга.

- предложены оригинальные суждения о показаниях для расширенного применения в Российской Федерации алгоритма ДНК-диагностики муковисцидоза.

- доказана перспективность использования современных методов NGS секвенирования при диагностике муковисцидоза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных клинико-лабораторных методов и ДНК-диагностики с получением обладающих новизной результатов;

- раскрыты возможности современной ДНК-диагностики в поиске этиологических факторов муковисцидоза.

- изучены генетическая гетерогенность муковисцидоза в этнических группах Республики Башкортостан и генно-фенотипические корреляции в зависимости от патогенных изменений в гене *CFTR*.

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

- разработаны практические рекомендации и внедрены в практику Республиканского медико-генетического центра (Уфа). Оптимизирован

алгоритм ДНК-диагностики муковисцидоза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- работа выполнена на современном оборудовании с применением новейших высокотехнологичных методов исследования на репрезентативной выборке (1403 человека).
- теория построена на известных, проверенных фактах и согласуется с опубликованными ранее данными по теме диссертации;
- идея базируется на анализе полученных диссертантом результатов и обобщения российского и зарубежного передового опыта по диагностике муковисцидоза;
- материалы исследования представлены в научных публикациях и обсуждались на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит:

Автор принимал непосредственное участие в проведении всех этапов исследования, включая детальное изучение отечественной и зарубежной литературы, на основании анализа которой определено основное направление представленного исследования, сформулированы цели и задачи исследования и предложены пути их решения. Автор принимал участие в планировании работы и лично осуществил практическую и аналитическую часть исследования, включая формирование изучаемых групп, анализ клинических данных, выполнение молекулярно-генетических исследований и статистических расчетов, подготовку материалов к публикации научных статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и текста диссертационной работы.

На заседании 26.03.2025 г. диссертационный совет ПДС 0300.005 принял решение присудить Аюповой Гузель Рамилевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 9 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 13 человек,

О.О. Гигани