

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 31.05.2024 № 11

О присуждении Яковлевой Александре Еремеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) принята к защите 12 октября 2023 г. (протокол заседания № 6) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.). Деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была приостановлена (Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023) в марте 2024 года деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была возобновлена (Приказ Минобрнауки России №219/нк от 12.03.2024).

Соискатель Яковлева Александра Еремеевна, «20» февраля 1982 года рождения, в 2012 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» по направлению подготовки «06.04.01 Биология». В 2019 году соискатель окончила аспирантуру в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» по направлению подготовки 06.06.01

Биологические науки, специальность «Исследователь. Преподаватель-исследователь». С 2013 года соискатель работает научным сотрудником в научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации и на базе Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева», Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Максимова Надежда Романовна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, руководитель – главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека».

Официальные оппоненты:

Пчелина Софья Николаевна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский центр, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий;

Хусаинова Рита Игоревна, доктор биологических наук, доцент, Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории геномной медицины

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Министерство науки и высшего образования Российской

Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Марковой Татьяной Владимировной, доктором медицинских наук, заведующей научно-консультативным отделом Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, указала, что теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о молекулярно-генетических причинах множественной экзостозной хондродисплазии (МЭХД), ранее не описанных патогенных вариантах гена *EXT1*. Результаты данного исследования позволяют расширить известный патологический спектр мутаций в генах *EXT1* и *EXT2*, понять этиологию болезни МЭХД, что в дальнейшем может быть включено в программу ранней диагностики заболевания. Практическая значимость работы связана с разработкой и внедрением 2 медицинских технологий в диагностическую практику медико-генетического консультирования региона, предназначенных для диагностики двух частых патогенных вариантов гена *EXT2*, являющихся причиной заболевания. Диссертационное исследование Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы по изучению молекулярно-генетических причин множественной экзостозной хондродисплазии. Результаты работы дополняют существующие представления о молекулярных причинах развития и особенностей клинического течения МЭХД, а также выявляют новые патологические варианты генов. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Отзыв на диссертационную работу Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» обсужден и одобрен на заседании научно-консультативного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Работы, написанные при непосредственном личном участии соискателя, посвящены клинико-эпидемиологическому и

молекулярно-генетическому изучению множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии.

В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные научные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. **Яковлева А.Е.,** Максимова Н.Р. Молекулярно-генетические причины множественной экзостозной хондродисплазии // Якутский медицинский журнал. 2018. №3. С. 94–98 (Web of Science)

2. **Яковлева А.Е.,** Петухова Д.А., Голикова П.И., Гуринова Е.Е., Данилова А.Л., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р. Случай множественной экзостозной хондродисплазии в якутской семье, обусловленной редкой мутацией в гене *EXT2* // Медицинская генетика. 2019. Т. 18. №12 (209). С. 25–33 (ВАК)

3. **Яковлева А.Е.,** Петухова Д.А., Данилова А.Л., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р. Молекулярно-генетический анализ в гене *EXT2* – причины множественной экзостозной хондродисплазии у якутов // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 8 (217). С. 59–60 (ВАК)

4. **Яковлева А.Е.,** Петухова Д.А., Данилова А.Л., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р. Поиск мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* у больных с множественной экзостозной хондродисплазией в Республике Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. 2020. №4(72). С. 31–33 (Web of Science)

5. **Яковлева А.Е.,** Данилова А.Л., Федоров А.И., Петухова Д.А., Николаева И.А., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р. Гено-фенотипический анализ у больных с множественной экзостозной хондродисплазией в якутской популяции // Медицинская генетика. 2022. Т. 21. №10. С. 69–74 (ВАК)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заместителя директора по научно-клинической работе, заведующей лабораторией генетической эпидемиологии, заведующей кафедрой Организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора. Зинченко Рены Абульфазовны (г. Москва).

Отзыв положительный, замечаний нет.

2. И. о. директора Института биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», члена-корреспондента РАО, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора биологических наук, профессора Хуснутдиновой Эльзы Камилевны (г. Уфа).

Отзыв положительный, замечаний нет.

3. Старшего научного сотрудника лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кандидата биологических наук Бабушкиной Надежды Петровны (г. Томск).

Отзыв положительный, замечаний нет.

4. Биолога лаборатории молекулярно-генетической диагностики медико-генетического центра перинатального центра государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева», кандидата биологических наук Степановой Светланы Кимовны (г. Якутск).

Отзыв положительный, замечаний нет.

5. Заведующей медико-генетической консультацией Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, кандидата медицинских наук Ереминой Елены Робертовны (г. Улан-Удэ).

Отзыв положительный, замечаний нет.

6. Врача травматолога-ортопеда Консультативно-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения России, кандидата медицинских наук Белоусовой Екатерины Анатольевны (г. Санкт-Петербург).

Отзыв положительный, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (молекулярно-генетические технологии,

медицинская генетика, медико-генетическое консультирование), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в области генетики, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны оценить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация и ее сотрудники (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Куцев Сергей Иванович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Поляков Александр Владимирович, доктор медицинских наук Маркова Татьяна Владимировна) широко известны своими научными исследованиями в области медицинской генетики и генетики человека, является одним из основных научно-исследовательских центров РФ в области медицинской генетики, в которой проводятся научные исследования мирового уровня. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм диагностики множественной экзостозной хондродисплазии с использованием молекулярно-генетических методов, включающий идентификацию 2 мажорных мутаций в гене *EXT2*;

получены новые эпидемиологические данные о распространенности и особенностях клинико-генетического проявления множественной экзостозной хондродисплазии в Республике Саха (Якутия);

идентифицированы новые, ранее не описанные патологические варианты в гене *EXT1*, ответственные за развитие множественной экзостозной хондродисплазии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изложены данные, которые могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских и биологических факультетов, в учебных программах повышения квалификации на факультетах последиplomного образования и в практическом здравоохранении;

представлены ранее неизвестные патологические варианты в гене *EXT1*, что позволяет расширить спектр мутаций в генах *EXT1*, *EXT2*.

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

проведено молекулярно-генетическое исследование причин болезни с подтверждением диагноза;

разработаны и внедрены в диагностическую практику медико-генетического консультирования Республики Саха (Якутия) 2 новые медицинские технологии, предназначенные для использования врачами различных специальностей;

изучены генотип-фенотипические корреляции у больных с множественной экзостозной хондродисплазией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных высокоинформативных технологий анализа генома;

теория построена на современных представлениях о патогенетических механизмах развития нарушений скелетного аппарата человека и вкладе наследственной компоненты в развитие множественной экзостозной хондродисплазии;

идея основана на результатах анализа отечественных и зарубежных научных публикаций в области генетики моногенных заболеваний скелета, медицинской генетики и ортопедии;

использованы собственные результаты автора, полученные при обсуждении данных диссертационного исследования в сравнении с результатами современных научных исследований и баз данных для биоинформатического анализа;

установлена высокая распространенность множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии и раскрыты новые патогенные варианты изученных генов в регионе исследования;

использованы современные методы сбора и обработки информации, образцы биологического материала, полученные от больных с установленным клиническим диагнозом множественная экзостозная хондродисплазия и их здоровых родственников.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая планирование, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, лабораторные исследования, проведение молекулярно-генетических исследований, статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на

конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

Основные результаты настоящего исследования получены автором либо самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (руководитель – д.м.н. Максимова Н.Р.) и Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева» (зав. – к.м.н. Сухомясова А.Л.).

В ходе защиты диссертации замечания высказаны не были. Соискатель Яковлева А.Е. ответила на все задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 31.05.2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи по изучению спектра патологических вариантов генов *EXT1* и *EXT2*, являющихся молекулярно-генетическими причинами заболевания у пациентов с множественной экзостозной хондродисплазией, и установлению генотип-фенотипических корреляций, присудить Яковлевой Александре Еремеевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН

Степанов Вадим Анатольевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Назаренко Мария Сергеевна

«31» мая 2024 г.