

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.198.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 02 июня 2021 г., № 11

О присуждении Бермишевой Марине Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Генетическая структура и популяционные аспекты онкопатологии молочных желез и яичников» в виде рукописи по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 24 февраля 2021 г. протокол № 3 диссертационным советом Д 002.198.01 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; приказ о создании от 13 ноября 2018 года №271/нк). Текст диссертации размещен 10 февраля 2021 г. на сайте ИБГ УФИЦ РАН (<http://ibg.anrb.ru/dissertaciya-bermishevoj-mariny-alekseevny/>).

Соискатель Бермишева Марина Алексеевна, 08.07.1974 года рождения, в 1997 г. окончила БГПИ по специальности биология и химия, с 1998 г. по 2001 г. проходила обучение в очной аспирантуре ИБГ УНЦ РАН, по окончании которой защитила кандидатскую диссертацию "Генофонд народов Волго-Уральского региона по данным о полиморфизме митохондриальной ДНК и Y хромосомы" по специальности 03.00.15. - генетика. В 2001 г. решением диссертационного совета Медико-Генетического научного центра РАМН присуждена ученая степень кандидата биологических наук. С 2001 г. по

нынешний день работает в ИБГ УФИЦ РАН сначала в должности научного сотрудника, а с 2009 г. - старшим научным сотрудником.

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ УФИЦ РАН (ИБГ УФИЦ РАН).

Научный консультант: Хуснутдинова Эльза Камилевна доктор биологических наук, профессор, член.-корр. РАО, академик АН РБ, директор ИБГ УФИЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Глотов Андрей Сергеевич доктор биологических наук, руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Любченко Людмила Николаевна доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра Радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полоников Алексей Валерьевич доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию (отзывы прилагаются).

Официальный оппонент, доктор биологических наук Глотов А.С. в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие замечания и вопросы: 1. Не совсем корректна

формулировка второго положения; 2. Была ли установлена в настоящей работе связь между избыточным весом и риском развития РЯ?; 3. Почему не пропорционально населению в основную и контрольную группу было включено башкир?; 4. Чем Вы объясните наличие мутации с.1100delC в гене *CHEK2* в контрольной группе? Незначительные замечания касались отдельных таблиц и рисунков.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор Полоников А.В. в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, задает несколько вопросов уточняющего характера: 1. Чем был обоснован выбор полиморфных вариантов генов биогенеза микроРНК и предшественников микроРНК?; 2. По каким критериям были отобраны полиморфные варианты генов, которые показали ассоциации с развитием РМЖ и РЯ в результате полногеномных ассоциативных исследований?; 3. Вводили ли поправку на этнос индивидов при анализе ассоциаций ДНК-маркеров с риском развития РМЖ?; 4. Были ли доступны у пациентов сведения о средовых факторах риска?

Отзыв оппонента д.м.н. Любченко Л.Н. положительный и не содержит замечаний.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Бермишевой М.А. на тему «Генетическая структура и популяционные аспекты онкопатологии молочных желез и яичников» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной при научном консультировании д.б.н., проф., член-корр. РАО Хуснутдиновой Э.К., в которой представлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное фундаментальное и прикладное значение в области популяционной и медицинской генетики, онкологии. Диссертационная работа Бермишевой М.А. отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор Бермишева Марина Алексеевна заслуживает присуждения ученой

степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика (биологические науки).

Соискатель Бермишева М.А. дала исчерпывающие ответы на вопросы д.б.н. Глотова А.С. и д.м.н, Полоникова А.В., которые полностью удовлетворили оппонентов. На вопросы оппонента д.б.н. Глотова А.С. Бермишева М.А. указала на то, что: 1. более правильная формулировка представлена в выводах "Все вышеперечисленные мутации выявлены у женщин славянского происхождения, у женщин тюркского происхождения определен более узкий спектр проанализированных мутаций"; 2. в представленной работе анализ ассоциации индекса массы тела с риском развития РЯ не проводился; 3. Формирование выборки проходило путем рандомизации или случайного отбора без учета семейной истории заболевания РМЖ или РЯ, возраста, этнической принадлежности или каких-либо других характеристик. Одним из возможных объяснений является тот факт, что на консультацию приезжают жители со всей Республики, но лечение пациенты получают чаще по месту жительства или едут в другие регионы; 4. для патогенного варианта *CHEK2*1100delC* характерна неполная пенетрантность и умеренный риск в отношении развития РМЖ. Также не исключается вероятность того, что у носителей данного патогенного варианта в контрольной группе в будущем разовьется рак. В ответе Бермишевой М.А. проф. А.В. Полоникову прозвучало, что: 1. выбор полиморфных локусов и генов, включенных в исследование, базировался на данных литературы. Для некоторых полиморфных локусов представлена информация об их функциональной значимости, для других представлены только результаты ассоциативных исследований при онкологических заболеваниях; 2. В репликационные исследования включали те полиморфные локусы, которые показали ассоциацию с полногеномным уровнем значимости $p - value < 10^{-7}$ с раком молочной железы; 3. Статистический анализ данных проводили в системе PLINK v.1.07, в которой предусмотрена оценка статистической гетерогенности изучаемых выборок; 4. В представленном исследовании

задача анализа роли взаимодействий ген-среда в детерминации предрасположенности к патологии не ставилась.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в своем положительном заключении, подписанным заведующим лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний д.б.н., профессором Карпухиным Александром Васильевичем и утвержденным директором Федерального государственного бюджетного «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», д.м.н., член-корр. РАН Куцевым Сергеем Ивановичем указала, что диссертационное исследование Бермишевой М.А. на тему «Генетическая структура и популяционные аспекты онкопатологии молочных желез и яичников», представленное на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 03.02.07 – генетика, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной при научном консультировании доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАО Хуснутдиновой Э.К., в которой представлено решение научной проблемы, имеющей важное фундаментальное значение в области генетики и онкологии, теоретические положения которой можно квалифицировать как новое крупное достижение в расширении наших представлений о генетической структуре рака молочной железы и рака яичников. Полученные при личном непосредственном участии автора данные имеют важное значение для проведения медико-генетического консультирования пациентов и членов их семей с наследственными формами РМЖ и РЯ в РБ. Диссертационная работа Бермишевой М.А. и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова», протокол № 4 от 26 апреля 2021 года. В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы, высказаны следующие замечания и вопросы: 1. в выводе 3 написание мутации p.Q548X в гене *BLM*

нужно было привести к единой номенклатурной системе названий; 2. Существует ли индивидуальный подход в профилактике и лечении РМЖ у носителей патогенных вариантов в генах умеренной пенетрантности не связанных с генами *BRCA1* или *BRCA2*?; 3. Насколько часто выявляют дигетерозиготных носителей патогенных вариантов в генах предрасположенности к онкологическим заболеваниям при раке молочной железы или яичников и какие фенотипические проявления характерны для таких пациентов? В заключении отмечается, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор Бермишева Марина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика (биологические науки) (отзыв прилагается).

На замечания и вопросы, заданные Ведущей организацией, Бермишева М.А. глубоко, всесторонне и исчерпывающе дала ответы, которые отражены в стенограмме заседания. На замечание соискатель ответил, что представленное обозначение не является ошибочным, в литературных источниках допускается написание обоих вариантов обозначения. Отвечая на вопросы Бермишева М.А. отметила, что: 1. существует ряд клинических рекомендаций для носителей патогенных вариантов в гене *CHEK2* (проведение маммографии, МРТ у женщин более молодого возраста), а также возможное применение в этих случаях конкретных лекарственных препаратов; 2. в литературе описываются клинические случаи онкологических пациентов, являющихся носителями двух патогенных вариантов в разных генах предрасположенности к РМЖ или РЯ. Наличие мутаций сразу в двух генах высокого риска развития РМЖ или РЯ встречается чрезвычайно редко. В таких случаях рак может быть первично-множественным и развиваться в более молодом возрасте.

Соискатель имеет 33 опубликованные работы по результатам

диссертации, из которых 31 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ на соискание ученой степени доктора биологических наук, в том числе 29 статей, индексируемых в международных базах Web of Science или Scopus. Результаты исследования были представлены на различных российских и международных конференциях. Публикации соискателя посвящены изучению генетических факторов рака молочной железы и рака яичников. Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Bogdanova, N. A nonsense mutation (E1978X) in the *ATM* gene is associated with breast cancer / N. Bogdanova, C. Cybulski, M. Bermisheva et al. // *Breast Cancer Res Treat.* - 2009. - 118. - P. 207 - 211 (Scopus, IF 3.94, Q1)
2. Milne, R. Risk of estrogen receptor-positive and -negative breast cancer and single-nucleotide polymorphism 2q35-rs13387042 / R. Milne, J. Benítez, H. Nevanlinna, ... M. Bermisheva et al. // *J Natl Cancer Inst.* - 2009. - 101(14). - P. 1012- 1018 (WoS, IF 12.5, Q1)
3. Ahmed, S. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2 / S. Ahmed, G. Thomas, M. Ghoussaini, ... M. Bermisheva et al. // *Nat Genet.* - 2009. - 41 (5). - P. 585 - 590 (WoS, Scopus, IF 27, Q1)
4. Prokofyeva, D. Rare occurrence of *PALB2* mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region / D. Prokofyeva, N. Bogdanova, M. Bermisheva et al. // *Clin Genet.* - 2012. - 82 (1). - P. 100 - 101 (WoS, IF 4.1, Q2)
5. Prokofyeva, D. Nonsense mutation p.Q548X in *BLM*, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations / D. Prokofyeva, N. Bogdanova, M. Bermisheva et al. // *Breast Cancer Res Treat.* - 2013. - 137 (2). - P. 533 - 539 (Scopus, IF 3.94, Q1)
6. Noskowicz, M. Prevalence of *PALB2* mutation c.509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe / M. Noskowicz, N. Bogdanova, M. Bermisheva et al. // *Fam Cancer.* - 2014. - 13 (2). - P. 137- 142 (Scopus, IF 1.01, Q2)
7. Bogdanova, N. Prevalence of the *BLM* nonsense mutation, p.Q548X, in ovarian cancer patients from Central and Eastern Europe / N. Bogdanova, A.V. Togo,

- M.Ratajska, ... M. Bermisheva et al. // *Fam Cancer*. - 2015. - 14 (1). - P. 145-9 (Scopus, IF 1.01, Q2)
8. Schmidt, M. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for *CHEK2**1100delC Carriers / M.Schmidt, F.Hogervorst, R.van Hien,... M. Bermisheva et al. // *J ClinOncol*. - 2016. - 34 (23). - P. 2750 - 2760 (WoS, IF 32.95 Q1)
9. Bogdanova, N. A Splice Site Variant of *CDK12* and Breast Cancer in Three Eurasian Populations / N. Bogdanova, P. Schürmann, Y. Valova, N. Dubrowinskaja, N. Turmanov, T. Yugay, Z. Essimsiitova, E. Mingazheva, D. Prokofyeva, M.Bermisheva, E. Khusnutdinova, T. Dörk // *Front Oncol*. - 2019. - 9: 493 (WoS, Scopus, IF 4.25, Q2)
10. BCAC. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women / BCAC, L. Dorling, S. Carvalho, ... M. Bermisheva et al. // *NEJM*. - 2021. - V. 384 (5). - P. 428 - 439 (WoS, IF 74.69, Q1)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв доктора биологических наук, профессора, старшего научного сотрудника Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Якутский научный центр комплексных медицинских проблем" Федоровой Сарданы Аркадьевны. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Отзыв доктора медицинских наук, главного врача Государственного автономного учреждения здравоохранения Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ Измайлова Аделя Альбертовича. Отзыв положительный, без замечаний.
3. Отзыв доктора биологических наук, доцента, главного научного сотрудника Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук Мининой Варвары Ивановны. Отзыв положительный, без замечаний.
4. Отзыв доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-

генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Ижевской Веры Леонидовны. Отзыв положительный, без замечаний.

5. Отзыв доктора медицинских наук, профессора, заслуженного работника высшей школы РФ, заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" Чурносова Михаила Ивановича. Отзыв положительный, без замечаний.

6. Отзыв доктора медицинских наук, руководителя лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" Назаренко Марии Сергеевны.

В отзыве доктора медицинских наук Назаренко Марии Сергеевны есть несколько уточняющих вопросов: 1. В описании изученных выборок этнический состав группы больных раком молочной железы отличается от этнического состава группы больных раком яичников по соотношению башкир и татар: в группе с раком молочной железы 12,6% башкир и 25,8% татар, а в группе с раком яичников 6% башкир и 36% татар. Как можно объяснить такие различия? Есть ли данные по этнической специфике распространенности этих видов рака? 2. Указано, что распределение генотипов полиморфизма rs10719 в общей контрольной выборке отклонялось от ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга, поэтому он был исключен из анализа. Однако приведенный в автореферате график аллельной дискриминации для этого полиморфизма демонстрирует довольно четкие различимые кластеры генотипов, поэтому ошибки генотипирования представляются маловероятной причиной такого отклонения. Анализировали ли распределение генотипов по этому полиморфизму в этнически однородных подвыборках контрольной группы? Можно ли отклонение от равновесия объяснить межэтнической дифференциацией частот аллелей в этом локусе?

7. Отзыв доктора биологических наук, руководителя Отдела молекулярной

генетики и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования "Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова" МЗ РФ Пчелиной Софьи Николаевны. В отзыве д.м.н. Пчелиной Софьи Николаевны высказано замечание - пожелание и заданы вопросы: в автореферате хотелось бы увидеть рекомендуемый автором алгоритм молекулярно-генетического обследования женщин на предмет выявления высокого риска развития РМЖ и рака яичников. Какова последовательность молекулярно-генетического обследования пациентов? Следует ли начинать со скрининга мутаций в генах кандидатах или же использовать экзомное секвенирование?

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Бермишевой Марины Алексеевны является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным с использованием современных методов молекулярно-генетического анализа, имеющим высокую актуальность и научно-практическую значимость. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор Бермишева Марина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика (биологические науки).

Соискатель Бермишева М.А. ответила на вопросы, поставленные в отзывах на автореферат диссертации отметив, что: 1. данных об этнической специфике распространенности РМЖ или РЯ в Республике Башкортостан не представлено; 2. отклонение распределения генотипов от равновесия Харди-Вайнберга может быть обусловлено генетической гетерогенностью выборки;

3. при медико-генетическом консультировании в первую очередь важно проводить ДНК-диагностику с помощью более простых и дешевых методов анализа в отношении наиболее распространенных патогенных вариантов, встречающихся в регионе, если этот анализ не дает результатов или представляется недостаточно информативным, применяются более сложные, трудоемкие, дорогостоящие методы ДНК-анализа.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор биологических наук, **Глов Андрей Сергеевич** является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики, применения технологии массового параллельного секвенирования. Глов Андрей Сергеевич имеет многочисленные научные публикации, представляющие результаты исследований наследственных и многофакторных заболеваний. Доктор медицинских наук, профессор **Любченко Людмила Николаевна** - один из ведущих специалистов РФ в области изучения генетики онкологических заболеваний. Любченко Л.Н. является автором научных статей, посвященных изучению генетических факторов, ассоциированных с риском развития рака молочной железы, рака яичников. Привлечение данного оппонента связано с темой диссертации и полученными в исследовании результатами. Доктор медицинских наук, профессор **Полоников Алексей Валерьевич** является высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики и статистической обработки данных, автором статей, связанных с мультифакториальными заболеваниями человека, в том числе онкологическими, что предполагает возможность всестороннего анализа оппонируемой работы.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие быть оппонентами диссертационной работы Бермишевой М.А.

Выбор ведущей организации, обусловлен тем, что сотрудники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-

генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» проводят научные исследования по научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования в области медицинской и популяционной генетики. В МГНЦ ведутся работы, связанные с изучением молекулярно-генетических причин, а также клинических характеристик онкологических заболеваний, в том числе и наследственных форм рака молочной железы, рака яичников. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о наличии генетической вариации спектра и частоты патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, *PALB2*, *ATM*, *NBN* у женщин с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) разной этнической принадлежности, позволившая выявить качественно новые закономерности исследуемого явления;

предложен оригинальный подход молекулярно-генетического тестирования генетических нарушений при наследственном РМЖ и РЯ с учетом этнического происхождения индивидов;

доказано, что выявленный вариант с.5266dupC в гене *BRCA1* у больных РМЖ и РЯ из Башкортостана встречается у представителей разных этнических групп, частота гетерозиготного носительства варианта с.5266dupC в гене *BRCA1* в популяциях Волго-Уральского региона варьирует от 0 до 0.5%. Частота изученных мутаций в генах *BRCA1*, *BLM*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN* увеличивается у женщин с РМЖ и РЯ, имеющих отягощенный семейный анамнез. Доказано, что варианты *CDK12**с.1047-2A>G, *WRN**с.4216C>T, *ERCC4**с.2395C>T не являются факторами повышенного риска развития РМЖ или РЯ. Полиморфные локусы, расположенные в генах биогенеза микроРНК, вовлечены в формирование генетической предрасположенности к РМЖ и РЯ. Аллели и генотипы полиморфных локусов rs10941679 / (5p12), rs2981582 в

гене *FGFR2*, rs3803662 / 16q12 и rs13387042 / 2q35, выбранных по результатам GWAS, ассоциированы с риском развития заболевания РМЖ у женщин РБ;

введены сведения о частоте и спектре патогенных вариантов в генах предрасположенности к РМЖ и РЯ у больных и в группе контроля, о частоте гетерозиготного носительства проанализированных мутаций в разных популяциях Волго-Уральского региона, о новых потенциальных генах-кандидатах наследственного РМЖ, о показателях степени ассоциации аллелей и генотипов полиморфных локусов с риском развития онкологических заболеваний у женщин РБ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о том, что генетическая структура популяций определяет генетическую архитектуру наследственных заболеваний, в частности РМЖ и РЯ;

использован комплексный и последовательный подход изучения генетических факторов риска развития РМЖ и РЯ, который включал в себя скрининг известных мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ или РЯ, анализ структурных изменений в генах-кандидатах РМЖ или РЯ, поиск новых генов-кандидатов, вовлеченных в канцерогенез, а также анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов генов биогенеза микроРНК, а также полиморфных локусов, выбранных по результатам полногеномных исследований;

изложены идеи, объясняющие необходимость проведения ДНК тестирования с учетом этнической принадлежности обследуемых индивидов, мониторинга пациентов и их родственников с наличием патогенных мутаций, направленного на выявление возможных злокачественных опухолей не только в молочной железе или яичниках, но и в других органах;

раскрыты популяционные различия в характере распространения мутаций с высокой и умеренной пенетрантностью генов предрасположенности к РМЖ и РЯ; недостатки ДНК-тестирования наследственных форм РМЖ и РЯ, предлагаемых коммерческими

лабораториями, без учета популяционной специфики распространения мутаций в разных регионах России; недостаточная осведомленность пациентов с онкологическими заболеваниями о семейной истории рака, а также отсутствие информации о частотах выявленных вариантов нуклеотидной последовательности ДНК в разных популяциях России, необходимой для правильной интерпретации полученных результатов;

изучены частота патогенных вариантов p.Q548X в гене *BLM*, с.509_510delGA, с.172_175delTTGT и с.1240C>T в гене *PALB2*, с.444+1G>A, с.1100delC, dele9,10(5kb) и с.433C>T в гене *CHEK2*, с.5932G>T в гене *ATM*, с.657_661del5 в гене *NBN*, с.5266dupC, с.181T>G и с.4034delA в гене *BRCA1* у больных РМЖ и РЯ, проживающих в РБ. Выявлены герминальные патогенные варианты с.3598C>T и с.5200T>A в гене *BRCA1* у женщин с отягощенным семейным анамнезом, которые являются уникальными для конкретных семей и не обнаружены в общей выборке пациенток с РМЖ и РЯ, проживающих в РБ. У женщин с клиническими признаками наследственного рака молочной железы определены редкие варианты в генах *PINX1*/с.360_363delTTTG, *OBSCN*/с.13428_13429delAT, *RACGAP1* /с.34_37delCAAA, *PLEKHG7*/с.180dupT и *MPG*/с.25-1G>T и построены модели белок-белковых взаимодействий для ингибитора теломеразы *PINX1*, обскурина *OBSCN*, ГТФаза-активирующего фермента *RACGAP1*, гомолога плекстрина *PLEKHG7*, ДНК-гликозилазы *MPG*, на основе которых показано, что данные белки вовлечены в важные биологические процессы клетки, нарушения которых связаны с канцерогенезом. Изучены полиморфные локусы в генах биогенеза микроРНК в группах сравнения случай / контроль и даны оценки риска развития РМЖ и РЯ. По данным полногеномного анализа ассоциаций изучены частота аллелей и генотипов восемнадцати полиморфных локусов у больных РМЖ и в контроле и предложены новые маркеры риска развития РМЖ;

проведена модернизация протоколов молекулярно-генетической диагностики и медико-генетического консультирования пациентов с наследственными формами РМЖ и РЯ в РБ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены рекомендации для молекулярно-генетического тестирования и медико-генетического консультирования наследственных форм РМЖ и РЯ у жителей Башкортостана. При проведении молекулярно-генетической диагностики наследственного РМЖ и РЯ у жителей республики наряду с мутациями в гене *BRCA1*, целесообразно включать в тестирование мутации в генах *CHEK2*, *BLM*, *PALB2*, *NBN*, что позволит формировать группы риска из индивидов, являющихся носителями патогенных вариантов, с целью проведения у них клинических наблюдений, превентивных или лечебных мероприятий (в случае развития рака);

определена перспективность использования результатов исследования для дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов возникновения и развития злокачественных новообразований молочной железы и яичников, изучения новых подходов в персонализации лечения;

создана уникальная коллекция образцов ДНК больных РМЖ, РЯ и контрольной группы - индивидов, проживающих в республике. Коллекция в последующем может использоваться для проведения молекулярно-генетических, популяционных и эпидемиологических исследований;

представлены дизайн молекулярно-генетического исследования РМЖ и РЯ; представлены методы и протоколы проведения молекулярно-генетического анализа, характеристика исследуемых выборок, результаты диссертационной работы в сравнении с данными других исследовательских групп.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ – достоверность полученных результатов подтверждается проведением собственных исследований на

репрезентативных выборках с применением комплекса современных молекулярно-генетических, статистических и биоинформатических методов. Экспериментальная работа выполнена на сертифицированном лабораторном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования, результаты опубликованы в ведущих научных изданиях;

теория работы построена на известных, проверяемых данных и фактах, которые согласуются с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе мирового опыта, свидетельствующего о необходимости изучения генетической структуры РМЖ и РЯ с учетом популяционных особенностей, необходимости медико-генетического консультирования семей, отягощенных наследственной патологией;

использованы современные данные, полученные ранее в других популяциях мира, а также информация из биоинформатических источников, что позволило провести сравнительный анализ полученных результатов, дать оценки риска развития заболевания для носителей патогенных вариантов в генах, ассоциированных с РМЖ или РЯ, современное оборудование и методы молекулярно-генетического, статистического и биоинформационного анализа;

установлена сопоставимость результатов настоящего исследования с данными, полученными в других работах зарубежных и отечественных научных коллективов. Вместе с тем, полученные в диссертационном исследовании результаты характеризуются существенной научной новизной;

использованы современные методы молекулярно-генетических исследований и методы статистической и биоинформатической обработки данных. Для интерпретации полученных результатов привлечено достаточное количество данных литературы.

Личный вклад соискателя

Разработка идеи, постановка цели и задач, сбор биологического материала, проведение экспериментальной работы, анализ и интерпретация

полученных результатов, статистическая обработка данных, написание научных публикаций, рукописи диссертации и автореферата проводил непосредственно соискатель. Диссертация является цельным, законченным научным исследованием, обладающим внутренним единством изложения, выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подчинены единству концепции диссертационного исследования. Диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Бермишевой М.А. «Генетическая структура и популяционные аспекты онкопатологии молочных желез и яичников» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем медицинской и популяционной генетики. Диссертационная работа Бермишевой М.А. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области генетики человека, раскрывающее генетическую природу формирования наследственной предрасположенности к развитию РМЖ и РЯ.

Рассматриваемая диссертация представляет собой научно-квалификационную работу и полностью соответствует критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени доктора наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования.

На заседании 02 июня 2021 г. диссертационный совет Д 002.198.01 принял решение присудить Бермишевой Марине Алексеевне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов наук по специальности 03.02.07 - генетика, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного
совета Д 002.198.01 д.б.н., профессор  Хуснутдинова Эльза Камилевна

Председатель заседания
диссертационного совета
Д 002.198.01 д.б.н., доцент  Карунас Александра Станиславовна

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 002.198.01 д.б.н., доцент  Корытина Гульназ Фаритовна



«02» июня 2021 г.