

ОТЗЫВ

Официального оппонента

Заместителя директора по научно-клинической работе, заведующей лабораторией генетической эпидемиологии, заведующей кафедрой Организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Зинченко Рены Абульфазовны на диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича на тему: «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика.

Актуальность темы исследования

Заболевания соединительной ткани представляют собой обширную группу патологий, которая характеризуется выраженной клинической вариабельностью за счет гетерогенности соединительной ткани и ее широкого распространения в организме человека. Выделяют дифференцированную (наследственную, моногенную, олигогенную) ДСТ, к которой относятся в первую очередь несовершенный остеогенез (НО, Q78.0) и синдром Элерса-Данло (СЭД, Q79.6). Эти заболевания появляются при возникновении мутации в структуре определённого гена и передаются по наследству в соответствии с типом наследования. Следует отметить, что в предыдущих версиях МКБ они также находились в разделе костно-мышечных заболеваний. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ, M35.8) — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии. Данный

подтип является многофакторной патологией – имеет генетическую предрасположенность, но зависит также от факторов среды. За счет изменений структуры волокон и межклеточного вещества нДСТ оказывает влияние на развитие ряда соматических заболеваний, в первую очередь - остеопороза (ОП, М80-М81) и остеоартрита (ОА, М15-М19). Названные патологии являются наиболее частыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, по данным ВОЗ, примерно 1,71 миллиарда человек в мире страдают от болезней костно-мышечной системы, также они являются ведущим фактором инвалидизации. Хотя распространенность нарушений и болезней костно-мышечной системы увеличивается с возрастом, ими страдают все более молодые люди, что делает изучение данной группы заболеваний актуальным и социально значимым.

На данный момент исследования молекулярно-генетических маркеров наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани в России носят фрагментарный характер, что обуславливает высокую актуальность проведенного исследования.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Тюриным А.В., определяется правильным, грамотно спланированным дизайном исследования, построенным с использованием современных лабораторно-инструментальных методов диагностики, в том числе высокопроизводительного массового параллельного секвенирования нового поколения и адекватным выбором методов биоинформатической и статистической обработки полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые на большой когорте российских пациентов с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло проведен поиск молекулярных маркеров данных заболеваний, исследованы гено-фенотипические корреляции, выявлен ряд уникальных вариантов, в том числе те, которые выявлены только у пациентов татарской и башкирской этнической группы. Было выявлено 16

патогенных изменений в гене *COL1A1*, 11 патогенных мутаций в гене *COL1A2*, по одной мутации в генах *P3H1* и *IFITM5*. Структурные изменения в генах, характерных для других заболеваний, были выявлены у 13,46% (7/52) пациентов, а отсутствие изменений – у 25% (13/52) пациентов с несовершенным остеогенезом. Обнаружено 11 ранее неописанных патогенных изменений: 3 в гене *COL1A1*, 7 в *COL1A2* и 1 мутация в гене *P3H1*. У пациентов с синдромом Элерса-Данло выявлено пять изменений нуклеотидной последовательности в гене *COL5A1* и три – в гене *COL5A2*.

Были описаны клинические наблюдения и генетическое подтверждение пациентов с редкими подтипами несовершенного остеогенеза – V типом, характеризующимся наличием костной мозоли (ген *IFITM5*) и случай наследственной хрупкости костей с кольцевидными поражениями костей черепа (ген *SGMS2*), которые на сегодняшний момент описаны у 15 пациентов из 8 семей во всем мире.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность результатов работы достигнута благодаря достаточной по объему выборке включенных пациентов, а также соответствием методологической части исследования поставленным цели и задачам, в материалах и методах изложена вся необходимая информация. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логичны, вытекают из системного анализа полученных данных и отвечают на поставленные задачи.

Научно-практическое значение полученных результатов

Научное исследование Тюрина А.В. посвящено решению важной научной проблемы – комплексному изучению структурных заболеваний соединительной ткани. Полученные результаты вносят неоценимый вклад в понимание патогенеза, в том числе молекулярно-генетического, что является основой для

разработки перспективных методик профилактики, диагностики и лечения данной группы заболеваний.

На основании анализа клинической вариабельности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло автором были разработаны алгоритмы диагностики этих заболеваний. Данные алгоритмы являются простым и доступным инструментом для использования в практическом здравоохранении врачами первого контакта, и также представляют основу для создания более широких алгоритмов диагностики наследственных заболеваний, в том числе с применением методов машинного обучения. Внедрение их может оптимизировать информацию о фенотипе пациентов и лучше определить целевое заболевание, а также принять решение об объеме генетического исследования. На основании анализа молекулярной архитектуры несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло у пациентов из Республики Башкортостан были созданы панели для секвенирования нового поколения, которые продемонстрировали высокую диагностическую способность наряду с умеренными материальными и временными затратами, что делает их оптимальными для ДНК-диагностики несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло не только в Республике Башкортостан, но и для пациентов из других регионов.

Общая характеристика работы

Диссертация оформлена традиционно, представлена на 377 страницах машинописного текста, содержит 63 таблицы и 42 рисунка. Работа написана хорошим литературным языком и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает в себя 657 источников, из них 76 – отечественных и 581 – зарубежных авторов.

Введение представляет собой изложение актуальности, степени разработанности темы. В этом разделе автор определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую

значимость работы, а также отражает личный вклад, высокую степень достоверности и уровень внедрения результатов в практику.

Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования, грамотно разделен на подглавы и отражает спектр нерешенных проблем по теме диссертации.

Во второй главе представлен дизайн исследования, определены критерии включения и невключения пациентов, даны характеристики исследованных групп. Автор подробно описывает примененные лабораторно-инструментальные методы диагностики, в том числе с тщательным описанием изучаемых методик, необходимых для решения поставленных задач. В полном объеме представлены методы статистической и биоинформатической обработки полученных данных.

Третья глава содержит 7 подглав, где приводятся результаты исследования распространенности, клинических характеристик и молекулярно-генетических маркеров остеоартрита, остеопороза, несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло. Отдельные подразделы посвящены разработке клинико-генетических прогностических моделей многофакторных заболеваний, а также клинических и лабораторных алгоритмов диагностики наследственных форм патологии, что представлено в отечественной литературе впервые. Каждый раздел результатов сопровождается обсуждением, где проведен сравнительный анализ полученных автором данных и результатов исследований других авторов. Диссертант дает аргументированное объяснение собственных результатов в контексте современных отечественных и зарубежных данных.

Заключением диссертации является формулировка основных выводов работы и представление практических рекомендаций.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В рамках дискуссии необходимо получить ответ на ряд вопросов:

1. Встречаются ли мутации в одних и тех же генах у пациентов с НО и СЭД? Существуют ли общие молекулярно-генетические звенья патогенеза этих заболеваний?
2. Есть ли особенности терапии у пациентов с несовершенным остеогенезом в зависимости от выявленных мутаций?


Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» представляет собой законченный научно-квалификационный труд и содержит новое решение актуальной научной задачи – комплексного исследование клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, остеоартрита и остеопороза для оптимизации их диагностики и лечения. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заведующая кафедрой Организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-

генетического мониторинга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации (шифр 1.5.7. Генетика)

 Зинченко Рена Абульфовна


«20» мая 2024 г.

Подпись Зинченко Р.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

К.М.Н.



 Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1, телефон +7 (499) 612-86-07, электронная почта mgnc@med-gen.ru