

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

_____ Д.В. Бутнару

« 23 сентября » _____ 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации» выполнена на базе кафедры медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Мазанова Наталья Николаевна, 1973 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2008 году по направлению «Фармация».

В 2019 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по кафедре медицинской генетики

А.В. Бутнару

Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 601/Аэ от 14 августа 2018 года выдано Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В настоящее время Мазанова Наталья Николаевна работает в должности научного сотрудника Федерального Государственного Автономного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Межфакультетского Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 28.11.2019 года, протокол № 8.

Научный руководитель:

Асанов Алий Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биологических наук, начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии, заведующий лабораторией молекулярной генетики и медицинской геномики Федерального государственного

автономного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки), принято следующее заключение:

•Оценка выполненной соискателем работы

Методы использованные в работе современны и отвечают целям и задачам исследования. В данной работе было проанализировано более 12256 сухих пятен крови, нанесенных на фильтровальную бумагу поступивших из разных регионов РФ в рамках селективного скрининга на болезнь Фабри. На основании клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных сформирован и оптимизирован алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики болезни Фабри в РФ. Данная диссертационная работа выполненная Мазановой Натальей Николаевной, является состоятельным и законченным трудом, в котором сформулированы и обоснованы положения, которые можно квалифицировать как перспективное направление в диагностике и мониторинге пациентов с болезнью Фабри в РФ. Диссертационная работа полностью соответствует всем пунктам и положениям о порядке присвоении степеней. Предъявляемая диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук рекомендована к защите по специальности 1.5.7. генетика (медицинские науки). Оценка рецензентом дана положительная;

• Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертации исследования не вызывает сомнений, так как болезнь Фабри остается сложной и актуальной междисциплинарной проблемой в медицине. Это заболевание отличается клиническим полиморфизмом, поражением многих органов и систем, что затрудняет его

диагностику. Отличительной особенностью болезни Фабри в различных сочетаниях течения клинических симптомов и в проявлениях в разных органах и системах, не способность своевременно распознать и поставить правильный диагноз.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертации: анализ литературы; планирование и реализации экспериментальной и аналитической части работы; в разработке методических подходов. Все этапы биохимического и молекулярно-генетического исследования автором выполнены лично. Также автором выполнена статистическая обработка полученных данных и анализ результатов, на основании которых были сформулированы основные положения исследования, выводы, практические рекомендации и подготовлены публикации.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и задачам на этапе планирования. Наличием большого количества исследований 12256 пятен крови, нанесенных на фильтровальную бумагу, с использованием современных молекулярно-генетических (секвенирование по Сенгеру) и биохимических методов лабораторного анализа (тандемная масс-спектрометрия МС/МС, ВЭЖХ МС/МС). Обработка и интерпретация полученных данных производилась с помощью программ Microsoft Excel 2019 и статистического анализа Statistica 26 (StatSoft Inc.);

• Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые осуществлен комплексный подход к диагностике болезни Фабри и к оценке эффективности лечения с использованием скрининговых методов анализа, включающих тандемную масс-спектрометрию (ВЭЖХ МС/МС) для определения активности фермента α -галА и концентрации его субстрата – лизо-

ГБЗ, а также подтверждающих методов исследования, включающих анализ кодирующих и прилегающих интронных областей гена *GLA*;

• Практическая значимость проведенных исследований

Полученные данные по активности фермента α -гал А и концентрации его субстрата – лизо-ГБЗ внесут вклад в понимание закономерностей происходящих процессов при болезни Фабри, связанных с накоплением генетического груза в популяциях человека. Определена возможность использования лизо-ГБЗ в качестве первичного биомаркера для скрининга болезни Фабри у женского пола.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Впервые в РФ проведено селективное исследование 12256 пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Впервые установлены особенности эпидемиологии и выявления пациентов с болезнью Фабри в различных федеральных округах РФ, показано, что, современная диагностика болезни Фабри в РФ отсрочена и характеризуется проведением большого числа необоснованных диагностических и лечебных вмешательств.

Охарактеризован спектр мутаций и генотипов с болезнью Фабри. В гене *GLA* идентифицировано 33 мутаций с преобладающей частотой встречаемости в экзонах 5 (22%), 6 (19%) и 7 (25%). Большую часть выявленных патогенных мутаций составили миссенс мутации 23 (64%) также установлены делеции 6 (17%), нонсенс мутации 4 (11%), сплайсинг мутации и мутации со сдвигом рамки считывания. В ходе работы выявлены новые 12 (33%) патогенные мутации ранее не описанные в международной базе HGMD (The Human Gene Mutation Database);

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты исследования и предлагаемые методы диагностики, используются при оказании медицинской помощи пациентам с БФ в Центре редких болезней НИИ педиатрии, в Центре фундаментальных исследований в педиатрии и применяются в работе Консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. А также, используются

в дополнении к лекционному курсу и практическому обучению студентов и ординаторов на кафедре медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Заседание Локального этического Комитета № 10-19 от 17.07.2019 года одобрило исследование в рамках диссертационной работы «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации» (исполнитель – Мазанова Н.Н.).

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Представленная работа отвечает паспорту научной специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки). Направления исследований в области генетики человека. Применены молекулярно-генетические и биохимические методы диагностики. Изучена генетика наследственных болезней обмена. Обнаружена эффективность использования биомаркера лизо-ГБЗ для мониторинга патогенетической терапии БФ. Научная работа соответствует требованиям ВАК.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 6 печатных научных работ:

2 статьи напечатаны в Российских журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) Современные представления о клинике, диагностике и терапии болезни Фабри (Обзор литературы) / Мазанова Н.Н., Асанов А.Ю., Чебеляев И.Ю., Баканов М.И., Савостьянов К.В. // Медицинская генетика. – 2021. – Т.20. – № 6 (227). – С.3-13.

2) Роль глоботриаозилсфингозина в диагностике болезни Фабри у российских пациентов / Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Пахомов А.В., Асанов А.Ю., Савостьянов К.В. // Медицинская генетика. Москва, 2020.Т.19 № 7 (216). С. 81-82.

3 статьи напечатаны в зарубежных журналах, индексируемых в Scopus, Web of Science:

3) The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology / Savostyanov K., Pushkov A., Zhanin I., Mazanova N., Trufanov S., Pakhomov A., Alexeeva A., Sladkov D., Asanov A., Fisenko A. // Orphanet journal of rare disease. – 2022. – Т.17. – № 1.

4) Correlation of Lyso-gb3 level and *GLA* mutation in patients from screening cohort among dialysis center in Russian Federation. / Savost`Anov K., Namazova-Baranova L.S., Pushkov A., Mazanova N., Khrapov A., Pen`Kov E. // Journal of Inborn errors of Metabolism & and Screening. – 2017. – Т. 5. – С. 326.

5) Lyso-GB 3 is primary biomarker for Fabry disease screening among high-risk contingents./ Savostyanov K., Pushkov A., Mazanova N., Pak L., Kuzenkova L., Podkletnova T., Pakhomov A., Sukhozhenko A., Moiseev S. // Molecular Genetics and Metabolism. – 2019. – Т.126. – № 2. – С. S130-S131.

1 статья напечатана в сборнике и является материалом конференций:

6) Семейный случай болезни Фабри / Русакова А.А. Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. // В сборнике: Орфанные болезни: прошлое, настоящее, будущее. Москва, 2022. С. 66-69.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мазановой Натальи Николаевны на тему: «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Заключение принято на заседании кафедры медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).


Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования:

«за» – 13 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 1 от 15.09.2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая кафедрой медицинской генетики Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

 Г. В. Павлова

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела кадров

23.09.2022 г.

