

ОТЗЫВ

официального оппонента, Жилиной Светланы Сергеевны, кандидата медицинских наук на диссертационную работу Мазановой Натальи Николаевны «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертационного исследования

ОТЗЫВ

Болезнь Фабри – редкое генетически детерминированное заболевание с X-сцепленным типом наследования, из группы лизосомных болезней накопления, является одной из причин ранней смерти во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Изучение генетических факторов, имеющих патогенетическое значение для возникновения и течения болезни Фабри. Выявление новых диагностических подходов к диагностике и лечению болезни, несомненно, представляет собой актуальную задачу, не только с фундаментальной точки зрения, но и с точки зрения практической медицины. На настоящий момент в Российской Федерации проведено незначительное количество селективных скринингов, посвященных изучению болезни Фабри. В этой связи диссертационное исследование Мазановой Натальи Николаевны, посвященное селективному скринингу пациентов с классической и атипичной формой болезни Фабри, представляет значительный интерес. Использование комплексного подхода, реализованного в рамках диссертационной работы, позволяет глубже проникнуть в молекулярные звенья патогенеза болезни Фабри и выявить клинически значимый диагностический биомаркер глоботриаозилсфингозин, который также может быть использован в качестве критерия контроля эффективности ферментазаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри.

Оценка содержания диссертации, её завершенность как научно квалифицированной работы

Целью диссертационной работы Мазановой Н.Н. является оптимизация алгоритма диагностики болезни Фабри, основанная на оценке диагностической эффективности

биохимических и молекулярно-генетических методов верификации диагноза больных Российской Федерации. В задачи исследования входили: проведение сравнительного анализа активности фермента α -галактозидазы А и концентрации биомаркера глоботриаозилсфингозина в сухих пятнах крови у пациентов с болезнью Фабри; определение наиболее частых клинических проявлений болезни Фабри у выявленных пациентов; определение спектра и относительные частот патогенных вариантов гена *GLA* в выборке российских пациентов с болезнью Фабри.

Диссертационная работа структурирована традиционно и изложена на 135 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, основанного на анализе 147 источников (13 публикаций отечественных и 134 публикаций иностранных авторов), материалов и методов исследования, глав результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 30 рисунками.

В разделе «Введение» диссертант обосновывает актуальность темы исследования, степень её разработанности, новизну и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования.

В обзоре литературы диссертантом освещаются современные представления об этиологии и патогенезе болезни Фабри, роли генетических факторов в его возникновении. Также представлена характеристика, классификация заболевания и клинические особенности болезни Фабри.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика биоматериала пациентов с болезнью Фабри, дизайн исследования. Описан комплексный подход в диагностике заболевания и применены современные методы диагностики: биохимический метод ВЭЖХ-МС/СМ на тандемном масс-спектрометре, молекулярно-генетические исследования – проведение секвенирования методом Сэнгера и высокопроизводительное секвенирование целевых областей.

В главе «Результаты и обсуждения» автором детально описаны все полученные результаты при проведении селективного скрининга, начиная с данных по оценке активности фермента α -галактозидазы А и концентрации глоботриаозилсфингозина в сравнении с контрольной группой. Представлено распределение пациентов по данным селективного скрининга с подозрением на классическую форму болезни Фабри в выборках из населения Федеральных округов России. Описаны выявленные новые нуклеотидные варианты гена *GLA*. Продемонстрированы критерий эффективности ферментозаместительной терапии. Представлены клиничко-генеалогические особенности

болезни Фабри, описанием семьи, состоящей из 7 членов. В главе «Обсуждение» диссертационной работы автор сопоставляет полученные результаты с литературными данными, приводит собственные суждения относительно природы развития заболевания, обусловленного эффектами патологических мутаций гена *GLA* при болезни Фабри. Стоит отметить, что диссертационная работа, выполненная на основе экспериментальных и клинических данных, имеет значимость не только для фундаментальной науки, но и для практической медицины, другими словами приближает нас к решению важнейшей проблемы – имплементации результатов исследования в клиническую практику. В разделе «Заключение» автор обобщает результаты, полученные на всех этапах проведенного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертации, базируются на глубоком анализе литературных данных, использовании комплекса общеизвестных и широко применяемых экспериментальной медицине и молекулярной генетики методик, сертифицированного оборудования, качественных реактивов и расходных материалов, достаточного количества биологического материала в виде сухих пятен крови, грамотном применении адекватных статистических методов анализа данных. Выводы, научные положения и практические рекомендации логичны и вытекают из полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным объемом материала, который требуется для проведения исследования как селективный скрининг. Впервые в Российской Федерации проведен селективный скрининг 12256 пятен крови высушенных на фильтровальной бумаге, с применением современных методов тандемной масс-спектрометрии и молекулярно-генетических методов, качественно проведенным статистическим анализом данных, что позволило получить обоснованные положения и выводы. В данной работе применен комплексный подход к диагностике пациентов при болезни Фабри. Результаты исследования открывают перспективы

использования глоботриаозилсфингозина в качестве потенциального биомаркера при диагностике на атипичную и классическую форму болезни Фабри. Также позволило определить спектр патогенных вариантов гена *GLA* и их относительные частоты. Впервые предложен алгоритм диагностики атипичной формы болезни Фабри.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан хорошим литературным языком. Соответствует содержанию диссертации. Автореферат полностью отображает основные положения и передает полученные результаты в диссертационной работе.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В тексте диссертации имеется незначительное число опечаток и ошибок, которые не ставят под сомнения проведенных научных результатов и выводов.

Заключение

Диссертационное исследование Мазановой Н.Н. «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решены поставленные задачи, имеющие существенное значение для медицинской генетики и расширяют представление о понимании молекулярных механизмов патогенеза болезни Фабри и обозначают новые подходы к его ранней и своевременной постановке диагноза. По актуальности темы, научному уровню теоретической значимости полученных практической задачи проведения селективного скрининга, в целях оптимизации процесса диагностики болезни Фабри диссертационная работа Мазановой Натальи Николаевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном образовательном

учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024г., а её автор, Мазанова Наталья Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доцент кафедры
неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
им. академика Л.О. Бадаляна Института нейронаук нейротехнологий
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России.

С.С. Жилина

Подпись Жилиной Светланы Сергеевны заверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное
Образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России)

Почтовый адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
Телелефон: +7(495) 434-03-29, e-mail: www.rsmu@rsmu.ru

24.01.2025г.