

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»

Е.В. Скрипникова

_____ 2025 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» о научно-практической значимости диссертации Мазановой Натальи Николаевны «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Болезнь Фабри является редким X-сцепленным наследственным заболеванием с нарушением обмена гликофинголипидов для которого характерно снижение (вплоть до полного отсутствия) активности лизосомального фермента α -галактозидазы А. Дефицит лизосомальной α -галактозидазы А приводит к прогрессивному накоплению токсических метаболитов глоботриаозилцерамида и гликофинголипидов в лизосомах. Эти метаболиты вызывают нарушения функционирования всех жизненно важных систем организма, что может приводить к гибели клеток, нарушению энергетического метаболизма, оксидативному стрессу, поражению микрососудов, ишемии тканей, обуславливая развитие фиброза тканей сердца и почек. Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные поражения, а также

терминальная почечная недостаточность являются главными причинами сокращения продолжительности жизни и летальных исходов пациентов с болезнью Фабри.

Актуальность темы диссертационного исследования Мазановой Натальи Николаевны заключается в том, что данная работа, с одной стороны, приближает к более глубокому пониманию патогенетических механизмов развития болезни Фабри, с другой стороны, показывает возможность использования в качестве первичного биомаркера глоботриаозилсфингозина, что, несомненно, имеет важное значение для медицинской генетики. Тема диссертации Мазановой Н.Н. полностью соответствует шифру специальности «1.5.7. Генетика (медицинские науки)».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертация посвящена селективному скринингу болезни Фабри в сухих пятнах крови, полученных от 12256 пациентов. Комплексный подход к диагностике болезни Фабри позволит повысить эффективность выявления манифестных гетерозиготных пациентов с болезнью Фабри, которым требуется ферментозаместительная терапия. Впервые в РФ проведено исследование атипичной формы болезни Фабри, включающее технологию массового параллельного секвенирования. Накапливаемый в организме глоботриаозилсфингозин может быть биомаркером болезни Фабри. В работе также использовался молекулярно-генетический метод исследования, включающий анализ кодирующих и прилегающих интронных областей гена *GLA* в качестве подтверждающей диагностики болезни Фабри.

Достоверность и обоснованность научных положений, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Автором использовались современные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Достоверность и обоснованность

полученных результатов базируется на корректности использованных методов, включая статистический анализ данных. Результаты диссертационной работы документированы достаточным количеством рисунков и таблиц, облегчающих восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения диссертационной работы Мазановой Н.Н. доложены на российских и зарубежных конференциях. В опубликованных работах по теме диссертации полностью отражены результаты исследования. Всего опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. 3 работы опубликованы в журналах, входящих в базы данных Scopus/Web of Science. Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам, представленным в диссертации.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Мазановой Н.Н. имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов исследования и их обсуждения. В работе также представлены заключение, практические рекомендации и выводы. Библиографический список цитируемой литературы включает 142 источника, из них 11 на русском языке и 131 на иностранном языке. Рукопись диссертации аккуратно оформлена и иллюстрирована 20 таблицами и 27 рисунками.

Раздел «Введение» обосновывает актуальность настоящего исследования, определяет его основные цели и задачи. Они соответствуют тематике и направленности диссертационной работы.

Обзор литературы освещает современные представления о диагностике и патогенезе болезни Фабри, концентрируясь на связанных с ними генетических и эпигенетических факторах. Глава «Материалы и методы»

изложена достаточно подробно. Высокий научно-методический уровень работы Мазановой Н.Н. подтверждается использованием современных методов исследования: тандемная масс-спектрометрия, выделение ДНК, полимеразная цепная реакция в реальном времени, высокопроизводительное секвенирование и современные программы статистического анализа данных. В главе «Результаты исследования» представленные данные хорошо иллюстрированы, таблицы и рисунки дополняют содержательную часть описания результатов. Глава «Обсуждение» характеризуется глубиной анализа литературы, критическим подходом к оценке собственных результатов при сопоставлении с данными литературы. Наибольший интерес представляет предложенный автором подход, основанный на использовании глоботриаозилсфингозина в качестве первичного биомаркера при диагностике болезни Фабри и оценки эффективности ферментозаместительной терапии. Диссертационную работу завершают краткое заключение, выводы и список использованной литературы.

Одним из ограничений диссертационной работы следует считать малый объем выявленных пациентов в связи с редким X-сцепленным типом наследования заболевания. Однако этого количества достаточно для исследования и формирования выводов, указанных в работе.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационного исследования Мазановой Н.Н. имеют как теоретическую, так и практическую значимость. В ходе работы определены регионы России с наибольшим и наименьшим числом выявленных пациентов с болезнью Фабри. Охарактеризован спектр и типы мутаций у российских пациентов с болезнью Фабри. Выявлены новые патогенные варианты гена *GLA*, ранее не описанные в международной базе The Human Gene Mutation Database (HGMD). Кроме того, практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования используются

в практической медицине и применяются в учебном процессе (при чтении лекций по медицинской генетике).

Отмечая несомненную актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, необходимо обратить внимание на имеющиеся чисто технические изъяны (опечатки, некорректные знаки препинания и т.п.), которые, однако, не снижают общей положительной оценки диссертационной работы и не ставят под сомнение ценность её научных результатов.

Заключение

Диссертационное исследование Мазановой Н.Н. «Оптимизация алгоритма молекулярной диагностики болезни Фабри в Российской Федерации» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, расширяющей понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез болезни Фабри. Также в работе решена актуальная научно-практическая задача оптимизации процесса проведения селективного скрининга болезни Фабри с классической и атипичной формой. Работа 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 22.01.2024 г., а её автор, Мазанова Наталья Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой медико-биологических дисциплин, Заслуженным работником высшей школы РФ, доктором медицинских наук, профессором, Чурносковым Михаилом Ивановичем.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет» протокол № 9 от 15.01.2025 г.

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук (по специальности 13.7. Генетика)
профессор

Михаил Иванович Чурносов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИИ «БелГУ»)
308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д.85
e-mail: Info@bsu.edu.ru; телефон: (4722)30-12-11

Личную подпись удостоверяю Специалист отдела кадрового обеспечения Департамента организационного развития и кадровой политики	Чурносова М.И.
	Иванов И.И. 15 01 20 25 г.

