

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность исследования Аюповой Гузель Рамилевны обусловлена высокой распространенностью муковисцидоза (МВ) в мире и активному внедрению современных методов персонализированной медицины при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим этим заболеванием. Генетические и эпигенетические факторы играют ключевую роль в патогенезе МВ, что делает исследование эпидемиологических, клинико-генетических аспектов муковисцидоза в Республике Башкортостан особенно важным. Данная работа затрагивает критически важные аспекты генетических факторов, влияющих на развитие МВ, что подтверждается статистическими данными и цитатами из актуальной литературы. Использование многоуровневого анализа данных, включающего генотипирование и оценку клинико-лабораторных данных, позволяет получить всестороннее понимание молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе МВ. Впервые проведен поиск и идентификация патогенных вариантов гена CFTR, приводящих к развитию МВ, идентифицировано 35 вариантов, имеющих патогенное/вероятно патогенное значение, в 96,12% отягощенных семей обнаружены обе мутации, пациентам региона назначена таргетная терапия.

Диссертационная работа Аюповой Г.Р. выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования, полученные автором результаты имеют важное научно-практическое значение. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 научных статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (3 из которых в журналах, индексируемых в Scopus и WoS/Scopus, из них 1 относящаяся к Q2), и 3 тезиса в материалах научных конференций. Основные положения, выносимые соискателем на защиту, обсуждались на всероссийских и международных конференциях. Результаты исследования могут в будущем использоваться для разработки новых диагностических методов и терапевтических подходов к лечению МВ. Созданный банк образцов ДНК может стать основой для дальнейших генетических исследований.

При этом исследовании проведен анализ клинический и лабораторных данных пациентов с МВ, наблюдавшихся за период с 1998 по 2023 гг. в Республики Башкортостан (РБ), но в работе не представлена информация о долгосрочных эффектах таргетной терапии на здоровье пациентов с МВ, в связи с небольшими сроками ее применения. Это важно для понимания полной клинической значимости полученных результатов и является перспективным направлением дальнейшего изучения МВ.

Результаты данного исследования имеют потенциал для дальнейшего развития и применяются в клинической практике в Республике Башкортостан. Диссертация представляет собой оригинальное исследование, способствующее прогрессу в понимании патогенеза МВ и разработке новых диагностических и терапевтических подходов.

В целом, содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, по своей актуальности, новизне и достоверности полученных результатов имеет важное фундаментальное и практическое значение.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы

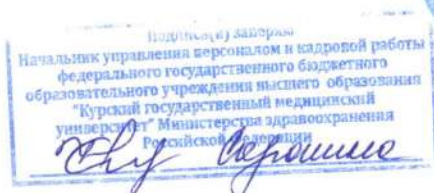
народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Аюпова Гузель Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Директор научно-исследовательского
института генетической и молекулярной
эпидемиологии, заведующий лабораторией
статистической генетики и
биоинформатики, Курского
государственного медицинского
университета, д.м.н., профессор

10.03.2025 г.

Подпись Полоникова А.В. заверяю:



Полоников
Алексей Валерьевич

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Аюповой Гузель Рамилевны
«Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в
Республике Башкортостан», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)**

В Российской Федерации проблемам пациентов, страдающих муковисцидозом, уделяется пристальное внимание, заболевание входит в государственную программу «14 высокочастотных нозологий» в рамках постановления Правительства Российской Федерации от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолизом-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», таргетной терапией пациенты с МВ обеспечиваются Фондом «Круг добра», поэтому диссертационное исследование Аюповой Г.Р., посвященное изучению эпидемиологических, клинико-генетических аспектов МВ в Республике Башкортостан (РБ) и оптимизации алгоритмов его диагностики, является актуальным.

Накопление знаний о патогенезе МВ обладает исключительной важностью для своевременной диагностики заболевания и назначения терапии. В связи с этим целью работы является поиск патогенных вариантов гена CFTR, приводящих к развитию МВ, определение клинической вариабельности и молекулярной гетерогенности заболевания в РБ для оптимизации диагностики и лечения МВ, разработки алгоритмов медико-генетического консультирования отягощенных семей. Для достижения заявленной цели автор использовал комплексный подход и современные методы диагностики, такие как секвенирование по Сэнгеру,

высокопроизводительное секвенирование для подтверждающей молекулярно-генетической диагностики МВ.

Достаточный объем материала, его новизна и адекватно выполненные лабораторные исследования обеспечивают полноту достижения цели исследования. Полученные автором результаты сопоставимы с мировыми научными данными и представляют несомненный научный и практический интерес, позволяют реализовать полный цикл оказания медико-генетической помощи пациентам с муковисцидозом и их семьям в Республике Башкортостан, служат основой для развития методов диагностики моногенных заболеваний в целом.

Автореферат Аюповой Г.Р. построен по традиционному плану и представлен как фундаментальная работа, полностью соответствует требованиям ВАК РФ к оформлению авторефератов на соискание ученой степени кандидата наук.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и грамотно. Достоверность результатов, логичность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений, а практические рекомендации органично вытекают из представленного материала. Выводы полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 научных статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (3 из которых в журналах, индексируемых в Scopus и WoS/Scopus, из них 1 относящаяся к Q2).

Учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Аюповой Г.Р., выполненная под руководством д.м.н., доцента Хусаиновой Р.И. 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, Аюпова Гузель Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Согласна на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Заместитель директора по научно-клинической работе
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова,
Заведующая лабораторией генетической
эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Заведующий кафедрой организации здравоохранения,
общественного здоровья и медико-генетического
мониторинга ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Зинченко Рена Абульфовна

13.03.2025г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 612-86-07, e-mail: mgnc@med-gen.ru, сайт: <https://med-gen.ru>



ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Аюповой Гузель Рамилевны
«Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в
Республике Башкортостан», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Муковисцидоз (МВ) является гетерогенным наследственным заболеванием, которая, благодаря достижениям в области молекулярно-генетического изучения его причины появилась возможность таргетной терапии за счет Фонда «Круг добра», однако, процесс идентификации и классификации мутаций все еще далек от завершения. Поэтому диссертационное исследование Аюповой Г.Р., посвященное изучению эпидемиологических, клинико-генетических аспектов МВ в Республике Башкортостан (РБ) и оптимизации алгоритмов его диагностики, является актуальным. Накопление знаний о молекулярной причине МВ обладает исключительной важностью для своевременной диагностики заболевания и назначения терапии. В связи с этим целью работы является поиск патогенных вариантов гена *CFTR*, приводящих к развитию МВ, определение клинической вариабельности и молекулярной гетерогенности заболевания в РБ для оптимизации диагностики и лечения МВ, разработки алгоритмов медико-генетического консультирования отягощенных семей. Для достижения заявленной цели автор использовал комплексный подход и современные методы ДНК диагностики, такие как высокопроизводительное NGS секвенирование и секвенирование по Сэнгеру, MLPA анализ. Достаточный объем материала, его новизна и адекватно выполненные лабораторные исследования обеспечили полноту достижения цели исследования.

В результате проведенных исследований впервые проведен поиск и идентификация патогенных вариантов гена *CFTR* всем пациентам с МВ из Республики Башкортостан, членам их семей и пациентам из группы риска, идентифицировано 35 вариантов имеющих патогенное/вероятно патогенное значение, в 96,12% отягощенных семей обнаружены обе мутации. Результаты исследования позволили идентифицировать молекулярно-генетическую архитектуру МВ у пациентов из РБ, что позволило разработать научно обоснованный алгоритм ДНК-диагностики, оптимальный для РБ с учетом популяционных особенностей региона. Впервые с учетом результатов ДНК-диагностики пациентам назначена современная таргетная терапия.

Полученные автором результаты сопоставимы с мировыми научными данными и представляют несомненный научный и практический интерес, позволяют повысить эффективность диагностики и патогенетического лечения пациентов с муковисцидозом в Республики Башкортостан и служат основой для развития методов диагностики моногенных заболеваний в целом.

Автореферат Аюповой Г.Р. построен по традиционному плану, полностью соответствует требованиям ВАК РФ к оформлению авторефератов на соискание ученой степени кандидата наук. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и грамотно. Достоверность результатов, логичность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений, а практические рекомендации органично вытекают из представленного материала. Выводы полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 научных статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (3 из которых в журналах, индексируемых в Scopus и WoS/Scopus).

Учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Аюповой Г.Р. 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, Аюпова Гузель Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Кабардино-Балкарский
государственный университет
им. Х.М. Бербекова», кафедра биологии,
геоэкологии и молекулярно-
генетических основ живых систем
Институт математики и естественных
наук, кандидат биологических наук,
доцент

Боготова Залина Ихсановна

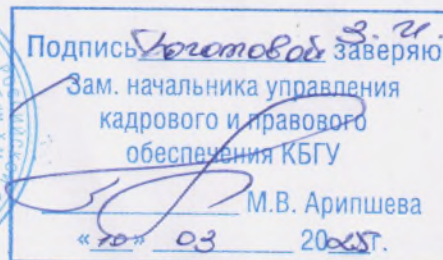
10.03.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Юридический адрес: 360004, Кабардино-Балкарская Республика г. Нальчик, ул. Чернышевского, д.173.

Телефон: 8(8662) 42-25-60, e-mail: yka@kbsu.ru

Сайт: <https://www.kbsu.ru>



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Диссертационная работа Аюповой Г.Р. посвящена эпидемиологическим и клинико-генетическим аспектам тяжелого наследственного заболевания - муковисцидоза (МВ) в этнически гетерогенном регионе России - Республике Башкортостан. Заболевание характеризуется выраженной генетической гетерогенностью, в связи с этим клинической вариабельностью, встречается во всех странах мира, но существуют выраженные популяционные различия в его частоте с уменьшением градиента распространения с Севера на Юг и с Запада на Восток Евразии. При этом наблюдается широкий спектр патогенных вариантов в причинном гене заболевания, которые значительно разнятся в популяциях мира, в субъектах РФ, существуют мутации специфичные для отдельных этносов, что вносит объективные сложности для ДНК-диагностики муковисцидоза и проведения генетического консультирования. В связи с этим, актуальным является изучение региональных клинико-генетических и эпидемиологических особенностей МВ для разработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения заболевания.

В диссертационном исследовании Аюповой Гузель Рамилевны применен современный алгоритм ДНК диагностики МВ. Молекулярно-генетическое исследование проводилось с использованием мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов, таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) гена *CFTR*, с валидацией полученных результатов секвенированием по Сэнгеру. Оценку клинической значимости изменений нуклеотидной последовательности генов проводили, используя различные базы данных и предсказательные программы. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам.

В результате проведенного исследования установлены особенности распространенности заболевания на территории административных районов республики и клинического течения МВ. Исследование позволило выявить особенности спектра и частот вариантов гена *CFTR* у пациентов из РБ не только в сравнении с другими странами мира, но и с данными национального регистра. Выявлены этноспецифичные мутации, характерные для пациентов татарского и башкирского происхождения. Оптимизирован алгоритм ранней диагностики МВ на основе идентификации 15 патогенных вариантов в гене *CFTR*.

Диссертационная работа Аюповой Г.Р. выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических методов и подходов, полученные автором результаты имеют важное научно-практическое значение. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 научных статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (3 из которых в журналах, индексируемых в Scopus и WoS/Scopus), результаты работы апробированы на многочисленных научных конференциях.

В целом, содержание автореферата позволяет сделать заключение, что диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» по своей

актуальности, новизне и достоверности полученных результатов имеет важное фундаментальное и практическое значение.

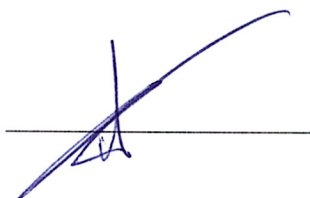
Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Аюпова Гузель Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», доктор биологических наук

Глотов А.С.

21.03.2025



Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта»)

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, iagmail@ott.ru

