

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), доктор медицинских наук

Куцев С.И.

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» доктор медицинских наук (ФГБНУ «МГНЦ») на диссертацию Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз - частое наследственное моногенное заболевание, отличающееся выраженной генетической гетерогенностью, в связи с этим клиническим полиморфизмом, тяжелым течением, прогнозом, ранней инвалидизацией и малой продолжительностью жизни пациентов. Важной проблемой является аутосомно-рецессивный тип наследования данного заболевания, что приводит к рождению больных детей в «здоровых» семьях. Понимание молекулярного механизма развития муковисцидоза при различных генетических вариантах гена *CFTR* позволит определить прогноз течения заболевания и использовать современные технологии для восстановления функции дефектного белка CFTR.

Несмотря на быстрые темпы развития медицинской науки, остаются нерешенные вопросы относительно определения распространенности частых мутаций среди больных муковисцидозом в популяциях с разным этническим составом. Внедрение современных методов ДНК-диагностики позволяет выявить генетические маркеры заболевания, расширить научное представление о причинах возникновения и методах лечения муковисцидоза. Научный и практический интерес представляет изучение эпигенетических особенностей, гено-фенотипических корреляций, применение таргетной терапии, совершенствование лечения и профилактики заболевания. Данное исследование оказало значительную помощь при проведении медико-генетического консультирования населения Республики Башкортостан (РБ).

Диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны, направленное на изучение патогенеза, молекулярно-генетического ландшафта, распространенности муковисцидоза в Республике Башкортостан с учетом популяционных особенностей коренных народов, оценку гено-фенотипических корреляций, определение частот гетерозиготного носительства с учетом регион-специфических мутаций, оптимизацию ранней диагностики, совершенствование лечения и профилактику заболевания, является актуальным и современным. Работа содержит решение важных теоретических и практических задач современного здравоохранения. Тема диссертации Аюповой Г.Р. полностью соответствует шифру специальности «1.5.7. Генетика (медицинские науки)».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе диссертационного исследования впервые проведен поиск и идентификация патогенных вариантов гена *CFTR*, приводящих к развитию муковисцидоза в РБ, идентифицировано 35 вариантов, имеющих патогенное/вероятно патогенное значение, в 96,12% отягощенных семей обнаружены обе мутации. Впервые сделана подтверждающая ДНК-

диагностика всем пациентам, находящимся на учете с МВ, членам их семей и пациентам, с пограничными показателями хлоридов в поте (50-60 ммоль/л), за период наблюдения с 1998 по 2013 гг.. Исследование позволило выявить особенности спектра и частот вариантов гена *CFTR* у пациентов из РБ в сравнении с данными национального регистра. Наиболее частыми являются 15 мутаций в гене *CFTR*: F508del (54,65%), E92K (13,18%), 3849+10kbC->T (4,64%), CFTRdele2-3 (3,48%), L138ins (2,71%), N1303K (1,55%), 394delTT (1,55%), S1196X (1,16%), p. [S466X; R1070Q] (1,16%), p.[G509D; E217G] (1,16%), 2143delT (1,16%), Y84X (1,16%), W1282X (1,16%), G194R (0,77%), 1525-1G>A (0,77%), суммарная частота их составила 90,26%.

Таким образом оптимизирован алгоритм ДНК-диагностики муковисцидоза в РБ на основе анализа мутаций в гене *CFTR*, впервые детям республики назначена таргетная терапия. Варианты S737F, 3041-15T>G, 12TG5T, W19G, c.3883_3888dup впервые выявлены у пациентов из России. Также идентифицированы частоты комплексных аллелей c.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F) (8,11%), p.[R1070Q;S466X] (1,16%), p.[G509D;E217G] (1,16%), выявлена генетическая гетерогенность муковисцидоза по спектру и частотам патогенных изменений в гене *CFTR* в этнических группах РБ. Генетические варианты 3849+10kbC->T, p.[G509D;E217G] - специфичны для пациентов татарской и башкирской этнической принадлежности, 394delTT и p.[S466X;R1070Q] - для татар. В отягощенных семьях РБ определены гетерозиготные носители вариантов в гене *CFTR*, проведена прегравидарная диагностика у беременных из группы риска по муковисцидозу. Таким образом, в результате проведенной работы удалось добиться улучшения оказания медико-генетической помощи пациентам с муковисцидозом и их семьям в Республике Башкортостан.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы Аюповой Г.Р. имеют как практическую, так и теоретическую значимость. Исследование позволило

идентифицировать молекулярно-генетическую архитектуру муковисцидоза у пациентов из Республики Башкортостан, что дало возможность разработать научно обоснованный алгоритм ДНК-диагностики, оптимальный для РБ с учетом популяционных особенностей региона. Впервые с учетом результатов ДНК-диагностики пациентам была назначена современная таргетная терапия. Несомненная актуальность, научная новизна и полученные результаты имеют практическую ценность для улучшения качества медико-генетического консультирования пациентов и отягощенных семей по муковисцидозу в регионе, что подтверждено внедрением и применением данных в практическом здравоохранении РБ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебную деятельность кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России. Полученные популяционные данные, а также спектр и частота вариантов в гене *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из РБ, с разъяснением алгоритма ранней диагностики муковисцидоза используются при изучении студентами и ординаторами медицинской генетики. Материалы исследования и практические рекомендации используются в лечебно-профилактической работе в ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, что подтверждено актом внедрения в практическую деятельность результатов научно-исследовательской работы.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Аюповой Г.Р. имеет традиционную структуру, изложена на 179 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список литературы. Библиографический список цитируемой литературы включает 171 источник, из которых 129 - зарубежная литература. Рукопись оформлена аккуратно, иллюстрирована 22 таблицами, 11 рисунками.

Название работы отражает суть диссертации. Раздел «Введение» обосновывает актуальность изучения генетической архитектуры муковисцидоза и заканчивает обозначением целей и задач, которые полностью соответствуют проблематике исследования.

В обзоре литературы подробно описывается история изучения заболевания, эволюция классификационных критериев, а также освещает современные представления в области идентификации патогенных изменений в гене *CFTR* с применением современных технологий.

Материалы и методы включают подробную характеристику исследуемой выборки и принципы ее формирования, последовательно приведена информация о методах с описанием протоколов и условий экспериментов. Использованы самые современные высокотехнологичные методы поиска генетических вариантов, такие как секвенирование по Сэнгеру, массовое параллельное секвенирование, а также большое количество различных программ, предсказывающих патогенность выявленных изменений нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*. Результаты исследования поделены на ряд разделов, в которых последовательно описываются полученные закономерности, согласно задачам исследования. Данные таблиц и их описание полностью структурированы и хорошо читаются.

С применением NGS технологии идентифицирована молекулярная причина заболевания у 100% семей из Республики Башкортостан, что имеет огромную практическую значимость, а пациенты детского возраста обеспечены таргетной терапией. Изучена клиническая характеристика заболеваемости муковисцидозом в РБ в сравнении с аналогичной по Российской Федерации. Оптимизирована ДНК диагностика заболевания в регионе.

В заключительной части работы обобщены полученные данные, намечены перспективы дальнейших исследований, подчеркивается важность и необходимость внедрения современных методов ДНК-диагностики в

практическое здравоохранение и развитие персонализированного подхода при оказании медицинской помощи пациентам.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-практическом уровне. Автор применил современные методы исследования, выводы, сформулированные по результатам работы, аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность полученных результатов в ходе молекулярно-генетического исследования пациентов с муковисцидозом подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке пациентов и контрольных образцов, а также актуальных в настоящий момент молекулярно-генетических и биоинформатических методов анализа. Результаты диссертационной работы документированы достаточным количеством таблиц, рисунков, схем, которые облегчают восприятие информации.

Результаты диссертационной работы Аюповой Г.Р. представлены на многочисленных научных конференциях. В опубликованных работах по теме диссертации полностью отражены результаты исследования. Всего 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).

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы следует рекомендовать к использованию в лечебно-профилактической работе практикующих врачей для повышения качества организации медико-генетического консультирования пациентов и их семей. Исследование может быть представлено в курсе лекций для врачей и ординаторов, обучающихся по программам подготовки кадров высшего образования, повышения квалификации или переподготовки по специальности «Генетика».

Личное участие автора в получении результатов

Участие автора отмечено на всех этапах исследования. Тема, цели и задачи диссертационной работы определены совместно с научным руководителем доктором биологических наук Хусаиновой Р.И. Все этапы диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора. Подготовка рукописи диссертационной работы, автореферата и публикаций по результатам исследований проводились лично автором.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе Аюповой Г.Р. нет. Диссертационная работа выполнена качественно и заслуживает положительной оценки и является законченной научной работой.

В качестве научной дискуссии предлагаем автору ответить на вопрос:

1. Чем можно объяснить меньшую распространенность муковисцидоза и носительства генетических вариантов гена *CFTR* среди представителей башкирской этнической принадлежности?
2. Меняется ли базисная терапия муковисцидоза на фоне таргетной терапии?

Имеется опечатка в количестве мутаций в предложении «Проведен скрининг мутаций в гене *CFTR* у 250 членов отягощенных семей, среди которых 147 родители пациентов, 15 сибсы пациентов, 88 родственники (сибсы родителей пациентов), установлено гетерозиготное носительство мутаций у 6 человек...»

В исследовании определяли проводимость пота, а не «уровень хлоридов в поте», как написано в диссертационной работе и автореферате.

В диссертационной работе не используется курсив при написании названий микробных патогенов и гена *CFTR* (выводы в диссертации).

Заключение

Диссертационное исследование Аюповой Г.Р. «Эпидемиологические, клиничко-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи: впервые проанализированы

генетические и клинико-лабораторные данные пациентов с муковисцидозом из Республики Башкортостан за период наблюдения с 1998 по 2023 гг., результаты неонатального скрининга на муковисцидоз за период с 2006 по 2023 гг., проведена подтверждающая ДНК-диагностика муковисцидоза у пациентов и членов их семей, описаны генно-фенотипические корреляции, по результатам ДНК-диагностики пациентам детского возраста впервые назначена эффективная таргетная терапия. Установлена генетическая гетерогенность по частоте и спектру генетических вариантов *CFTR* у пациентов разной этнической принадлежности, проживающих в РБ. Это имеет важное значение для развития и совершенствования полного цикла оказания медицинской помощи в системе здравоохранения в области эпидемиологии, оптимизации диагностики, лечения и профилактики муковисцидоза в РБ.

Результаты проведенного исследования с разъяснением алгоритма молекулярной диагностики муковисцидоза внедрены в образовательную программу студентов и клинических ординаторов Башкирского государственного медицинского университета. 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.

Отзыв подготовлен заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктором медицинских наук (специальность: 3.1.21 педиатрия), профессором

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» « 20 » февраля 2025 г., протокол № 2.

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующий научно-практическим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, доктор медицинских наук (специальность: 3.1.21 педиатрия), профессор



Кондратьева Елена Ивановна

Личную подпись доктора медицинских наук, профессора Кондратьевой Елены Ивановны заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

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>

