

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН Асанова Алия Юрьевича на диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны на тему: «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы

По оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире рождается 40-50 тысяч детей с муковисцидозом (МВ) - моногенным заболеванием с генетической гетерогенностью и клинической вариабельностью, обусловленными региональными и этническими различиями генофонда популяций. Заболевание обусловлено патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР; Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator - CFTR), расположенном на 7 хромосоме (7q31.2), наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мониторинг особенностей течения заболевания и молекулярного патогенеза у пациентов из различных регионов многонациональной России необходим для оптимизации алгоритмов медико-генетического консультирования и улучшения качества жизни пациентов.

Раскрытие молекулярных механизмов развития муковисцидоза носит несомненно фундаментальное значение в понимании патогенеза заболевания и поиске подходов к его эффективной терапии и профилактики. В настоящее время активно ведутся исследования генетических маркеров муковисцидоза, однако остается много нерешенных вопросов, касающихся эпидемиологии, молекулярных механизмов патогенеза, ранней диагностики, лечения и профилактики. В этой связи ведение регистра пациентов с учетом валидированных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических критериев позволит разработать более эффективные алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с муковисцидозом и их семьям. Актуальность исследования обосновывается высокой медико-социальной значимостью данной патологии и необходимостью создания системы ранней диагностики, профилактики, разработки персонализированных подходов терапии.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Аюповой Гузель Рамилевной, определяется правильным, грамотно спланированным дизайном исследования, построенным с использованием современных инструментальных, лабораторных молекулярно-генетических методов диагностики муковисцидоза, в том числе высокопроизводительного массового параллельного секвенирования нового поколения и адекватным выбором методов биоинформатической и статистической обработки полученных данных.

Новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые на большой когорте пациентов с муковисцидозом и членов их семей проведен поиск молекулярных маркеров данного заболевания в Республике Башкортостан (РБ). Исследование позволило выявить особенности спектра и частот вариантов гена CFTR у пациентов из РБ в сравнении с данными национального регистра. Установлен спектр наиболее частых мутаций в гене CFTR у пациентов из РБ: F508del (54,65%), E92K (13,18%), 3849+10kbC>T (4,64%), CFTRdele2-3 (3,48%), L138ins (2,71%), N1303K (1,55%), 394delTT(1,55%). Варианты: p.[G509D;E217G], 2143delT, p.[R1070Q;S466X], S1196X, W1282X, Y84X, наблюдались более чем у одного пациента, их частота 1,16%. Частота встречаемости 22 вариантов: G194R, 1525-1G>A, G551D, 2184delA, 621+1G>T, L1335P (4136T>C), R117C (481C>T), 4061G>A (W1310X), D1152H (3586G>C), 1717-1G>A, 1367del5, 3821delT(S1231fs), 4015delA, 2184insA, W1282R, CFTRdup6b-10, 2485C>T (R785X), S737F, 3041-15T>G, 12TG5T, W19G, c.3883_3888dup составила менее 1%, варианты S737F, 3041-15T>G, 12TG5T, W19G, c.3883_3888dup впервые выявлены у пациентов из России. Впервые определены частоты комплексных аллелей c.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F) (8,11%), p.[R1070Q;S466X] (1,16%), p.[G509D;E217G] (1,16%). Исследованы генно-фенотипические корреляции, описаны клинические наблюдения. Выявлена генетическая гетерогенность по частоте и спектру мутаций у пациентов с МВ разного этнического происхождения, проживающих в РБ. Оптимизирована ДНК диагностика муковисцидоза, назначена эффективная таргетная терапия пациентам с муковисцидозом, проведенное исследование способствовало улучшению качества оказания медико-генетической помощи пациентам с муковисцидозом и их семьям в Республике Башкортостан.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражены кратко и точно, аргументированы, обоснованы и подкрепляются результатами исследований, полученных на репрезентативных выборках с применением современных методов анализа, использующихся в медицинской генетике.

Ценность для науки и практики результатов работы

Основные положения работы имеют научно-практическую значимость. Научное исследование Аюповой Г.Р. посвящено решению важной научной проблемы – комплексному изучению заболевания муковисцидоз в РБ, исследование включает проведение ДНК-диагностики, изучение эпидемиологии, применение таргетного лечения и профилактику заболевания. Полученные результаты вносят значительный вклад в понимание патогенеза заболевания, в том числе молекулярно-генетического, что лежит в основе разработки современных подходов диагностики, терапии и профилактики муковисцидоза. В частности, полученные результаты применяются в клинической практике врачей-генетиков РБ при назначении терапии пациентам с муковисцидозом, при медико-генетическом консультировании отягощенных семей. В ходе исследования выявлена генетическая гетерогенность муковисцидоза по спектру и частотам патогенных изменений в гене CFTR в этнических группах РБ, мутации 3849+10kbC->T, p.[G509D;E217G] - специфичны для пациентов татарской и башкирской этнической принадлежности, 394delTT и p.[S466X;R1070Q] - для татар. Оптимизирован алгоритм ДНК-диагностики МВ на основе анализа 15 мутаций в гене CFTR: F508del, E92K, 3849+10kbC->T, CFTRdele2-3, L138ins, N1303K, 394delTT, S1196X, p. [S466X; R1070Q], p.[G509D; E217G], 2143delT, Y84X, W1282X, G194R, 1525-1G>A и c.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F), 44 детям назначена таргетная терапия. В образовательную программу студентов и клинических ординаторов Башкирского государственного медицинского университета включено изучение алгоритма молекулярной диагностики муковисцидоза.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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). Основные результаты диссертационной работы доложены на международных и российских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Содержательных недостатков, снижающих общую положительную оценку выполненного исследования в работе не обнаружено, однако при ознакомлении с текстом возникли замечания непринципиального характера (преимущественно стилистической природы, которые, однако, мешают правильному восприятию материала). Например, в разделе «3.1 Эпидемиология муковисцидоза в Республике Башкортостан» словосочетание «частота встречаемости», (дрейфующее из одной диссертации к другой), не имеет содержательного смысла и внутренне противоречивое; или «средняя распространенность» не может быть оценена на выборке новорожденных.

Заключение

Диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи: комплексного исследования клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов муковисцидоза, играет важное значение в оптимизации диагностических и лечебных мероприятий при оказании медико-генетического консультирования пациентов с муковисцидозом иотягощенных семей. 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 имени Патриса Лумумбы», 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.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры медицинской генетики ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», доктор медицинских наук (специальность 1.5.7. Генетика), профессор, академик РАЕН

 Асанов А.Ю.

05 марта 2025 г.

Подпись Асанова Алия Юрьевича заверяю.



Сведения об учреждении, где работает оппонент:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»,

Почтовый адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел. 8(499)248-53-83. e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru.