

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Руководителя лаборатории геномики орфанных болезней научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, кандидата медицинских наук Скрыбина Николая Алексеевича на диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны на тему: «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 темы

Муковисцидоз — наиболее частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, отличающееся выраженной генетической гетерогенностью, в связи с этим клиническим полиморфизмом, тяжелым течением и прогнозом. Заболевание встречается в мире у представителей различных популяций и этнических групп с равной частотой среди мужского и женского населения. В основе молекулярного патогенеза заболевания лежат нарушения синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), что приводит к различным функциональным нарушениям в работе хлорных каналов, как следствие этого увеличивается вязкость секретов, развивается экзокринопатия, что приводит к нарушению в работе многих органов и систем. Главная причина развития муковисцидоза - мутация в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, *CFTR*).

Диссертационная работа Аюповой Гузель Рамилевны направлена на исследование фундаментальных основ патогенеза муковисцидоза, роли генетических и эпигенетических факторов в развитии этого моногенного заболевания, она позволила идентифицировать патогенные варианты в гене

CFTR, выявить популяционные особенности пациентов из Республики Башкортостан, с последующей оптимизацией ДНК диагностики заболевания в регионе и обеспечением детей таргетной терапией, таким образом, значительно улучшена система оказания медико-генетической помощи пациентам с муковисцидозом и их семьям в Республике Башкортостан. Полученные результаты имеют важное научное значение для понимания молекулярных основ муковисцидоза, а также существенное значение для практического здравоохранения

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность диссертационной работы Аюповой Г.Р. определяется тем, что исследование проведено на достаточно репрезентативной по размеру выборке (444 пациенты и члены их семей, пациенты из группы риска, 859 человек - популяционная выборка) с использованием достаточного материала в качестве контрольной группы - $n = 100$, использовались современные инструментальные и лабораторные молекулярно-генетические методы исследования, адекватные методы обработки данных и статистического анализа. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о выполнении поставленных задач, выводы и умозаключения подкреплены убедительными экспериментальными данными и полностью отражают результаты исследования.

Новизна исследования заключается в получении данных, полученных в ходе поиска и идентификации патогенных вариантов в гене *CFTR*, приводящих к развитию муковисцидоза - наследственного заболевания, имеющую выраженную клиническую вариабельность и генетическую гетерогенность. Сделана подтверждающая ДНК-диагностика всем пациентам с муковисцидозом за период наблюдения с 1998 по 2023 гг., членам их семей и пациентам, с пограничными показателями хлоридов в поте (50-60 ммоль/л). 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, идентифицировано 35 вариантов, имеющих патогенное/вероятно патогенное значение, в 96,12% отягощенных семей обнаружены обе мутации. Выявлены популяционные различия по частоте и спектру мутаций. Проведена ДНК диагностика муковисцидоза необходимая для назначения эффективной таргетной терапии пациентам с муковисцидозом для обеспечения персонализированного подхода в терапии заболевания. Все вышесказанное свидетельствует о высокой научно-практической значимости проведенного исследования. Идентификация молекулярного дефекта необходима для подтверждения диагноза, последующего лечения и прогноза течения заболевания, а также для эффективного медико-генетического консультирования отягощенных семей.

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

Диссертационное исследование выполнено на должном методологическом уровне и в соответствии с этическими принципами. Научные положения, выносимые на защиту, четко аргументированы автором и отражают основные идеи работы. Полученные результаты всесторонне проанализированы при помощи современных методов анализа биомедицинских данных. Теоретические и методические аспекты исследования, практические рекомендации основываются на анализе научных работ отечественных и зарубежных ученых, занимающихся изучением муковисцидоза, что подтверждается наличием более 170 источников, на которые имеются ссылки в диссертации.

Ценность для науки и практики результатов работы

По результатам данной диссертации получены новые данные о молекулярном патогенезе муковисцидоза пациентов в РБ, это необходимо для разработки современных алгоритмов оказания медико-генетической помощи пациентам. С позиции практической медицины исследование ценно систематизацией, оптимизацией клинической диагностики, с применением

современных методов молекулярно-генетического исследования, созданием регистра данной патологии, оценкой эпигенетических и клинических характеристик, внедрением таргетной терапии, разработкой профилактических мероприятий, что позволило повысить эффективность и доступность медико-генетического консультирования пациентов и вотягощенных семьях. 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.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Содержание диссертации освещено в 9 печатных работах, 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 диссертационной работы представлены на многочисленных научных конференциях: XV Национальный конгресс «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 2021 г.); III Всероссийская конференция «Высокопроизводительное секвенирование в геномике» (Новосибирск, 2022 г.); XIII научная конференция «Генетика человека и патология» (Томск, 2022 г.); Всероссийская научная конференция с международным участием «Геномика и биотехнология для медицины и сельского хозяйства», (Уфа, 2022 г.); I Всероссийская научная конференция с международным участием «Персонализированная медицина и современные генетические технологии» (Уфа, 2023 г.); I Национальный конгресс по наследственным заболеваниям легких с международным участием» (Санкт-Петербург, 2024 г.); VI всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Орфанные болезни» (Москва, 2024 г.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание работы. В автореферате изложены основные разделы проведенного исследования, выводы практические рекомендации.

Замечания по работе

К диссертационной работе принципиальных замечаний нет. При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли вопросы:

1. Всего в работе было исследовано 59 пациентов из группы риска. При этом, как я понял из текста, только для 6 человек диагноз был подтвержден с использованием молекулярно-генетического анализа или функциональных тестов. Каков молекулярно-генетический статус остальных 53 индивидов? Есть ли среди них гетерозиготные носители или пациенты с «мягкими» мутациями?
2. В связи с накоплением информации относительно того, что гетерозиготные носители подвержены повышенному риску многих из тех же состояний, что и пациенты с муковисцидозом (хронический панкреатит, атипичные микобактериальные инфекции и бронхоэктазы), не оценивали ли вы клиническую картину, связанную с муковисцидозом у гетерозиготных носителей патогенных генетических вариантов? Если да, то оценивали ли в связь конкретных генетических вариантов с клиническими проявлениями?

Заключение

Диссертационное исследование Аюповой Гузель Рамилевны «Эпидемиологические, клиничко-генетические аспекты муковисцидоза в Республике Башкортостан» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи: комплексного исследования эпидемиологических и молекулярно-генетических характеристик муковисцидоза, играет важное социальное значение в улучшении диагностических и лечебных мероприятий при оказании медико-

генетического консультирования пациентов с муковисцидозом и отягощенных 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:

Руководитель лаборатории геномики орфанных болезней научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, кандидат медицинских наук

28.02.2025

дата



подпись

Скрябин Н.А.

Подпись Скрябина Николая Алексеевича заверяю

руководитель отдела кадров Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

28.02.2025

дата



подпись

Грачева Н.П.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10. Телефон: +7 (3822) 51-22-28. e-mail: center@tnimc.ru