



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке
и инновационной деятельности
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И.
Мечникова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Бакулина

« » 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Жожикова Леонида Руслановича на тему «Особенности клинического проявления вариантов в гене NBAS при SOPH-синдроме», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Развитие персонализированной медицины связано с широким использованием молекулярно-генетических методов с целью диагностики, выбора лекарственных препаратов для патогенетической терапии наследственных заболеваний и их первичной профилактики. Наличие в

Республике Саха (Якутия) большого груза наследственной патологии предполагает проведение обширных клинико-патогенетических исследований наследственных заболеваний с использованием современных генетических и биоинформатических методов. Особую важность приобретают исследования молекулярных механизмов развития клинических проявлений при каждом наследственном заболевании. Выявление корреляции симптомов заболевания с определенными патогенными вариантами генов, нарушением структуры и функции, кодируемых ими белков, формирует доказательную диагностическую базу. Это позволяет разрабатывать методы первичной профилактики наследственных заболеваний, прогнозировать и предотвращать осложнения и выбирать лекарственные препараты.

Одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний моногенных заболеваний является SOPH-синдром (SOPH, Short stature, Optic atrophy, Pelger-Huet anomaly of leucocytes – OMIM #614800), который был впервые описан в 2010 году в якутской популяции. SOPH-синдром ассоциирован с патогенными вариантами в гене *NBAS*. Несмотря на то, что ген *NBAS* вовлечён в ряд ключевых клеточных процессов, молекулярные механизмы формирования клинического полиморфизма *NBAS*-ассоциированных состояний, в том числе SOPH-синдрома, остаются недостаточно исследованными. В современной литературе клинические проявления SOPH нередко рассматриваются фрагментарно. Высокий клинический полиморфизм SOPH-синдрома существенно затрудняет диагностику этого заболевания. Клинические симптомы этого заболевания появляются в разное время жизни и развития ребенка, что существенно затрудняет раннее распознавание данного заболевания.

Исследования белка *NBAS* с использованием программы на базе искусственного интеллекта, которая выполняет предсказания пространственной структуры белка позволяет получить новые знания о сайтах связывания белков партнеров *NBAS* и их субдоменной локализации, а также исследовать влияние на субдоменную структуру белка всех известных патогенных вариантов гена *NBAS* у пациентов, имеющих различные клинические проявления SOPH-синдрома.

Таким образом, разработка алгоритма молекулярно-генетической диагностики, направленного на выявление всех патогенных вариантов гена *NBAS*, позволяющего прогнозировать у пациентов не только течение

заболевания, но и его возможные осложнения, является актуальной задачей и имеет важное значение для развития медицинской генетики. Знание патогенеза этого заболевания является необходимым условием для внедрения алгоритмов диагностики, лечения и профилактики как SOPH-синдрома, так возможно и многих других, схожих по генетическому механизму, синдромов.

Научная новизна исследования полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в диссертации Жожикова Леонида Руслановича описана и обобщена генотип-фенотипическая ассоциация патогенных вариантов в гене NBAS с клинической картиной якутских пациентов с SOPH-синдромом, включающей систематизацию симптомов по органам и системам.

Впервые у пациентов с SOPH-синдромом в Республике Саха (Якутия), имеющим различный клинко-фенотипический спектр NBAS-ассоциированных заболеваний исследованы патогенетические звенья SOPH-синдрома в аспекте белка NBAS — нарушение стабильности белка и субдоменная принадлежность патогенных вариантов, и их корреляции с фенотипическими проявлениями. Впервые описана субдоменная архитектура и сайты связывания белка NBAS, ответственного за развитие SOPH-синдрома и ILFS2. Впервые выявлено влияние патогенного варианта с.5741G>A (p.R1914H) гена NBAS на субдоменную структуру кодируемого им белка. А также влияние других патогенных вариантов NBAS гена на стабильность белка. Получены новые данные о домен-специфическом фенотипе NBAS-ассоциированных состояний и показано различие молекулярных механизмов, лежащих в основе SOPH-синдрома и синдрома детской печёночной недостаточности 2 типа. Полученные результаты обладают несомненной научной новизной и позволяют понять молекулярные основы клинической гетерогенности SOPH-синдрома. Выводы в диссертации соответствуют поставленным задачам.

Следует отметить высокую практическую значимость проведенного исследования. Идентифицированные биомаркеры SOPH-ассоциированного иммунодефицита помогут врачам контролировать течение заболевания и снизить риск осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. На основании проведённой работы разработана тест-система для ДНК диагностики SOPH-синдрома методом ПЦР в реальном времени. Тест-

система необходима для проведения пренатальной и предимплантационной генетической диагностики в отягощенных семьях, а также выявления носителей патогенных геномных вариантов SOPH-синдрома для перспективного медико-генетического консультирования, вступающих в брак.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных данных о молекулярных основах клинической гетерогенности SOPH-синдрома. Впервые получены новые данные о домен-специфическом фенотипе NBAS-ассоциированных состояний и показано различие молекулярных механизмов, лежащих в основе SOPH-синдрома и синдрома детской печёночной недостаточности 2 типа. Результаты проведенного исследования вносят значимый вклад в развитие фундаментальных знаний в области редких наследственных болезней и существенно расширяют современные представления о клиническом спектре и патогенезе SOPH-синдрома и других NBAS-ассоциированных заболеваний, что в будущем несомненно создаст основу для разработки патогенетически обоснованных терапевтических подходов этих заболеваний.

Разработанная ПЦР-тест-система для молекулярно-генетической диагностики SOPH-синдрома, защищённая патентом Российской Федерации, позволяет выявить патогенный вариант в гене *NBAS*. Это важно для проведения молекулярной диагностики SOPH-синдрома и других NBAS-ассоциированных заболеваний, а также при проведении медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики в семьях группы риска. Успех в области первичной профилактики SOPH-синдрома позволит существенно снизить груз наследственной патологии в Республике Саха (Якутия), а следовательно, и в структуре общей заболеваемости Российской Федерации.

Материалы диссертации и сформулированные в ней выводы могут быть использованы в научно-исследовательской работе, учебно-методическом процессе, а также в клинко-диагностической деятельности учреждений, оказывающих помощь пациентам с редкими наследственными заболеваниями в России.

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

Работу отличает четкий и структурированный дизайн исследования, высокий методологический уровень выполнения поставленных задач, полученные результаты соответствуют поставленной цели, предоставленные результаты приведены в полном объеме. Применен широкий спектр современных методов исследования, включающие ретроспективный анализ клинико-генеалогических данных якутских пациентов с SOPH-синдромом, а также мета-анализ описанных мировых случаев NBAS-ассоциированных патологий. Молекулярные методы включали разработку ПЦР-тест-системы с использованием праймеров и флуоресцентных зондов, подбор которых выполнялся через Ensembl, Primer3 и Primer-BLAST. Реакции проводили на системе Bio-Rad CFX96 с последующей аллельной дискриминацией в CFX Manager. Иммунопрофилирование включало иммунофенотипирование периферической крови на проточном цитометре Navios и определение сывороточных иммуноглобулинов ИФА-методом. Биоинформатическая часть исследования включала использование программы AlphaFold2/3 и AD3 Complex, базы AlphaFold DB и InterPro; визуализация результатов проводилась в PyMOL. Анализ интерфейсов белковых комплексов проводился через программу PRODIGY; данные обрабатывались скриптами на Python3 и R.

В опубликованных научных работах и автореферате полностью отражены основные результаты диссертации, положения и выводы. Получен патент Российской Федерации на изобретение.

Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы и базируются на статистически достоверных результатах. Результаты работы представлены на всероссийских и международных конференциях, что подтверждает их научную значимость и достоверность.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа изложена на 192 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 12 таблицами. Библиографический указатель включает 142 источника, преимущественно зарубежные, что свидетельствует о всестороннем анализе современного состояния исследуемой проблемы. Структура диссертации построена по

традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, разделы «Материалы и методы исследования», «Результаты и обсуждение», заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложения.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертации, отражена степень научной разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, указана степень достоверности полученных результатов, приведены сведения о публикациях по теме диссертации и личном вкладе автора, а также сформулированы положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» представлен систематизированный анализ отечественных и зарубежных источников, посвящённых клиническим и молекулярно-генетическим аспектам *NBAS*-ассоциированных заболеваний. Обзор носит аналитический характер и логически подводит к постановке задач собственного исследования.

Раздел «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание дизайна работы и характеристику обследованной когорты пациентов. В данном разделе последовательно изложены применённые клинические, молекулярно-генетические, иммунологические, биоинформатические и статистические методы, что обеспечивает воспроизводимость исследования и корректность интерпретации полученных данных.

Раздел «Результаты и обсуждение» включает несколько подразделов, в которых представлены результаты клинико-фенотипического анализа пациентов с *SOPH*-синдромом, данные иммунологического обследования, результаты разработки и валидации молекулярно-генетической тест-системы, а также итоги структурного и биоинформатического анализа белка *NBAS*. Все результаты наглядно представлены в таблицах и иллюстрациях, подробно обсуждены и сопоставлены с данными современной литературы.

Диссертационная работа завершается разделами «Заключение» и «Выводы», в которых обобщены основные результаты исследования. Сформулированные выводы соответствуют поставленной цели и задачам и основаны на полученных данных.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертации имеют значимую практическую и научную ценность и могут быть использованы в деятельности учреждений, оказывающих медико-генетическую помощь пациентам с редкими наследственными заболеваниями. Систематизация клинических проявлений SOPH-синдрома и уточнение генотип-фенотипических корреляций позволяют повысить эффективность клинико-диагностического процесса, улучшить раннюю диагностику заболевания и оптимизировать тактику динамического наблюдения пациентов.

Полученные в работе данные целесообразно внедрять в практику медико-генетических консультаций при интерпретации результатов молекулярно-генетического тестирования гена *NBAS*, проведении медико-генетического консультирования семей и оценке рисков рождения детей с данным заболеванием. Разработанные и обоснованные автором подходы к клинической интерпретации патогенных вариантов *NBAS* могут быть использованы при формировании диагностических алгоритмов и рекомендаций по ведению пациентов с SOPH-синдромом.

Результаты исследования могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских и биологических специальностей, ординаторов и аспирантов, а также включены в программы повышения квалификации врачей-генетиков, педиатров и специалистов лабораторной диагностики. Полученные материалы создают основу для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в области медицинской генетики редких наследственных заболеваний.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В порядке дискуссии представляется целесообразным задать вопрос:

1. Планируется ли в дальнейшем расширение исследования за счёт включения функциональных экспериментальных подходов (клеточных или модельных систем) для подтверждения выявленных генотип-фенотипических корреляций и уточнения молекулярных механизмов действия патогенных вариантов гена *NBAS* при SOPH-синдроме?

Указанный вопрос не снижает научной и практической значимости диссертационной работы, которая представляет собой самостоятельное,

завершённое, актуальное научное исследование. Диссертация в целом производит благоприятное впечатление и имеет положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича на тему «Особенности клинического проявления вариантов в гене *NBAS* при SOPH-синдроме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по расширению и систематизации фенотипического спектра SOPH-синдрома и уточнению клинической значимости патогенных вариантов гена *NBAS*, имеющей значение для медицинской генетики.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует критериям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №11 от «27» ноября 2025 года.

Профессор кафедры медицинской генетики
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Доктор медицинских наук
Ларионова Валентина Ильинична




Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
+7(812) 303-50-00, +7(812) 303-50-35
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru