

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Жожикова Леонида Руслановича по теме «Особенности клинического проявления вариантов в гене *NBAS* при *SOPH*-синдроме», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Л.Р. Жожикова посвящена изучению клинико-генетических особенностей *SOPH*-синдрома - тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания, имеющего высокую распространенность в Республике Саха (Якутия). Тема исследования является чрезвычайно актуальной, так как, несмотря на известную этиологию (вариант с.5741G>A в гене *NBAS*), патогенетические механизмы, приводящие к специфическому фенотипу (низкорослость, атрофия зрительных нервов, аномалия Пельгера-Хьюэста), остаются недостаточно изученными. Особую значимость работе придает тот факт, что ген *NBAS* ассоциирован с широким спектром патологий, включая младенческую печеночную недостаточность (*ILFS2*). Понимание того, почему одни варианты вызывают печеночный фенотип, а другие - скелетный и офтальмологический, является фундаментальной задачей медицинской генетики.

Научная новизна исследования. Автором впервые проведен комплексный анализ самой обширной в мире выборки пациентов с *SOPH*-синдромом (93 человека). Несомненной научной новизной обладает выявленный Жожиковым Л.Р. факт наличия у пациентов вторичного иммунодефицитного состояния (снижение уровней иммуноглобулинов и NK-клеток), что расширяет клинические представления о фенотипе заболевания. Особого внимания заслуживает применение современных биоинформатических подходов (*AlphaFold*, *FoldX*) для моделирования пространственной структуры белка *NBAS*. Жожиковым Л.Р. впервые установлена корреляция между локализацией мутации в конкретном субдомене белка и клиническим фенотипом. Показано, что «печеночные» варианты затрагивают сайты связывания с партнерами по комплексу (*ZW10*, *Rab18*, *USE1*), тогда как варианты, ассоциированные с *SOPH*-синдромом, локализуются на С-концевых субдоменах и вызывают дестабилизацию белка, не нарушая сборку комплекса *NRZ*.

Практическая значимость работы. Практическая ценность исследования высока для регионального здравоохранения. Разработанная и запатентованная автором ПЦР-тест-система для детекции варианта с.5741G>A позволяет проводить быструю и точную диагностику, что критически важно для раннего выявления больных и носителей. Идентификация иммунологических нарушений дает врачам-клиницистам новые инструменты для ведения пациентов, обосновывая необходимость иммунокоррекции и профилактики инфекционных осложнений.

Оценка содержания и достоверности результатов. Автореферат написан грамотным научным языком, структура работы логична и последовательна. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием современных методов молекулярной генетики (ПЦР в реальном времени, секвенирование), иммунологии (проточная цитометрия) и биоинформатики. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертации в полной мере отражены в 4 печатных работах, включая 3 статьи в изданиях, индексируемых в *Web of Science* и *Scopus*.

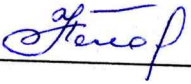
Общая положительная оценка работы не снижается при наличии следующих небольших вопросов, возникших при знакомстве с авторефератом:

1. Автором выявлено достоверное снижение NK-клеток и иммуноглобулинов у пациентов. Существует ли корреляция между степенью выраженности этих иммунологических нарушений и тяжестью клинических проявлений (частотой инфекций) у конкретных пациентов?

2. В работе показано, что вариант p.R1914H (SOPH) вызывает сильную дестабилизацию белка. Рассматривал ли автор возможность того, что именно нестабильность белка, а не нарушение его взаимодействий, является триггером для запуска механизмов, приводящих к апоптозу или нарушению клеточного цикла в клетках сетчатки и хрящевой ткани?

Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича «Особенности клинического проявления вариантов в гене NBAS при SOPH-синдроме» является завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным на актуальную тему, имеющим научную новизну и практическую значимость. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Жожиков Леонид Русланович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Главный научный сотрудник, доктор биологических наук, профессор (специальность 03.03.01 – Физиология)

Колосова Ольга Николаевна  (подпись)

«13» января 2026 г.

Институт биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ИБПК СО РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «ЯНЦ СО РАН»), 677000, Республика Саха (Якутия), город Якутск, улица Петровского, 2. Приемная: +7(4112) 39-05-00 эл. почта: prezidium@prez.ysn.ru.

Электронный адрес Колосовой О.Н.: kolosova.olga8@inbox.ru.

Я, Колосова Ольга Николаевна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Подпись Колосовой О.Н. заверяю:

Ученый секретарь ИБПК СО РАН, к.б.н. Шеин А.А.



Дата: « 16 » января 2026 г.