

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора биологических наук  
Хусаиновой Риты Игоревны на диссертационную работу  
Яковлевой Александры Еремеевны «Молекулярно-генетический анализ  
множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности 1.5.7. – Генетика**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – множественной экзостозной хондродисплазии (МЭХД) распространенной в разных популяциях с частотой 1,3–2 случая на 100 тыс. населения или 1 на 7 тыс. больных ортопедического профиля, вносящий вклад в структуру скелетной и генетической патологии. Отсутствие данных о структуре наследственных заболеваний скелета в Российской Федерации, наличие аллельной и локусной гетерогенности, отсутствие данных о возможной взаимосвязи между генотипом и фенотипом, а также сложности дифференциальной диагностики и медико-генетического консультирования больных делают изучение данной патологии не менее актуальной, чем изучение более частых нозологий. Особенно ценно, что работа проведена на материале из этнотерриториальной популяции, что позволяет оценить спектр проявлений, пенетрантность заболевания и его варьирующуюся экспрессивность.

В работе проведено клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение множественной экзостозной хондродисплазии в обширной группе пациентов и их родственников, проживающих в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)), что свидетельствует о высокой частоте распространенности данной патологии в регионе. Это обуславливает актуальность комплексного изучения данной патологии с учетом этнического состава народов, проживающих в регионе для оптимизации алгоритмов диагностики и профилактики гетерогенного наследственного заболевания, характеризующегося инвалидизирующим течением.

## **Научная новизна исследования**

Диссертационная работа обладает научной новизной, что подтверждается новыми данными, полученными в результате выполнения работы. Впервые проведены эпидемиологические исследования и определена распространенность МЭХД, а также выявлены особенности клинико-генетических характеристик заболевания у пациентов из РС (Я). Наибольшее количество больных с МЭХД выявлено среди коренного якутского населения. Обнаружены 10 различных мутаций в генах *EXT1*, *EXT2*. Из них 3 мутации в гене *EXT1* являются новыми и ранее неописанными, что вносит существенный вклад в расширение познаний молекулярного патогенеза заболевания. Впервые идентифицированы 2 мажорные мутации c.310delA (p.Ile104fs\*8) и c.751C>T (p.Gln251\*) в гене *EXT2* у больных якутской этнической группы.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные результаты позволили разработать алгоритм диагностики МЭХД в Республике с использованием молекулярно-генетических методов с учетом выявленных региональных особенностей в спектре и частотах патогенных изменений в двух генах и внедрить на территории Республики Саха (Якутия) две медицинские технологии в диагностическую практику медико-генетического консультирования. Результаты данного исследования позволяют расширить известный патологический спектр мутаций в генах *EXT1* и *EXT2*, понять этиологию болезни МЭХД, что в дальнейшем может быть включено в программу ранней диагностики заболевания.

## **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием репрезентативных выборок, современных методов биоинформатического и статистического анализа, современных технологий молекулярно-генетического анализа, в том числе с

использованием массового параллельного секвенирования, результаты валидированы секвенированием по Сэнгеру.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме исследования опубликовано в соавторстве 13 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 6 тезисов, из них 2 тезиса в зарубежных медицинских журналах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 206 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 36 иллюстраций, 9 приложений, имеет классическую структуру, содержит все необходимые главы, включая введение, литературный обзор и основную часть с результатами собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и приложения. Библиографический указатель включает 227 источников, из них 81 отечественных и 128 зарубежных авторов, а также 18 интернет ресурсов.

Во введении диссертации излагаются актуальность темы научного исследования, степень разработанности темы, цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология; приведены методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы, личный вклад автора, публикации по теме исследования; описаны структура и объем диссертации.

В главе 1 (Литературный обзор) автор освещает вопросы генетического разнообразия якутской этнической группы и высокого накопления ряда наследственных заболеваний в Республике, что дает представление об особенностях генофонда самого многочисленного коренного народа региона. Также подробно описано современное состояние проблемы изучения множественной экзостозной хондродисплазии в мире в целом и отдельных

странах с использованием большого количества источников литературы по теме научной работы.

В главе 2 (Материалы и методы исследования) описываются дизайн исследования и характеристики исследуемой популяции с использованием формы представления информации в виде таблиц, поясняется как проводилась оценка тяжести течения заболевания, разъясняются примененные молекулярно-генетические методы исследования. Текстовое содержание этой части главы также включает в себя иллюстрации, что позволяет наглядно и структурированно воспринимать информацию. Методы статистической обработки данных и биоинформатические подходы анализа полученных результатов подробно описаны в отдельных разделах.

Глава 3 (Результаты собственных исследований). В главе приводятся основные результаты научного исследования. Состоит из семи подглав. Проведено эпидемиологическое, молекулярно-генетическое и клинико-генеалогическое изучение МЭХД в Якутии. В РС с учетом этнического происхождения пациентов. Установлена распространенность заболевания в целом и с учетом административно-территориальной структуры Республики, наибольшее количество зарегистрировано в Западной и Арктических районах. Установлено, что в РС (Я) заболевание в основном встречается среди якутского населения с частотой 15,0 на 100 тыс. якутов с накоплением в отдельных улусах, что в 2 и более раза выше, чем в европейских странах и регионах России. Проведен клинико-генеалогический анализ и выявлена внутрисемейная клиническая вариабельность заболевания, установлены клинические характеристики основных фенотипических признаков МЭХД у пациентов из Якутии.

В результате молекулярно-генетического исследования позволили выявить причину заболевания в 80,6% семьях. Обнаружено 10 мутаций в генах EHT1, EHT2, из них 3 ранее неописанные в литературе, 2 являются частыми среди больных якутской этнической группы, что представляет особую научно-практическую значимость.

В обсуждении представленной диссертации содержатся теоретическое обоснование и интерпретация всех полученных результатов и их оценка на основе сравнения с результатами других исследователей.

Диссертационная работа изложена литературным языком, по содержанию и оформлению диссертационной работы принципиальных вопросов нет.

Выводы в диссертации полностью соответствуют задачам исследования. Положения сформулированы четко и емко, отражая полученные в научной работе результаты. Содержание и объем диссертации соответствуют общепринятым правилам оформления.

Автореферат диссертации согласуется с основным содержанием диссертации, соответствует принципиальным требованиям оформления автореферата.

### **Заключение**

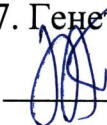
Научно-исследовательская работа Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» по специальности 1.5.7. Генетика, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по клинико-эпидемиологическому и молекулярно-генетическому изучению множественной экзостозной хондродисплазии у пациентов из Республики Саха (Якутия), что имеет существенное фундаментальное и практическое значение для оптимизации алгоритмов диагностики заболевания и проведения медико-генетического консультирования отягощенных семей.

Таким образом, диссертационная работа Яковлевой Александры Еремеевны соответствует требованиям п. 9, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г. и

др.), и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник  
лаборатории геномной медицины,  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор биологических наук (1.5.7. Генетика),  
доцент

 Хусаинова Рита Игоревна

Подпись Хусаиновой Риты Игоревны заверяю

Ученый секретарь, главный научный сотрудник,  
профессор кафедры эндокринологии высшего  
и дополнительного профессионального образования  
ФГБУ «НМИИ эндокринологии» Минздрава России

«07» 05

2024 г.

 Дзеранова Лариса Константиновна

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рабочий e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru, тел. +7(987)145-77-18