ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Жожикова Леонида Руслановича по теме «Особенности клинического проявления вариантов в гене *NBAS* при SOPH-синдроме», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича посвящена исследованию одного из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний у якутов – SOPH-синдрома, характеризующегося нарушениями в костной системе, отставанием в росте, атрофией зрительных нервов и Пельгеровской аномалией лейкоцитов. Наиболее распространенной молекулярной причиной развития данного синдрома является миссенс-мутация в гене *NBAS* (c.5741G>A, p.R1914H), у большинства якутских пациентов встречающаяся в гомозиготном состоянии. Однако, патогенные варианты в гене *NBAS* ассоциированы также с другими патологическими состояниями, клинические проявления которых разнообразны, затрагивают иммунную, костно-мышечную и нервную системы. Так, к настоящему времени у носителей патогенных вариантов в гене *NBAS* описаны фенотипы с первичным иммунодефицитом, детской печёночной недостаточностью 2 типа, синдромом прерывания ножки гипофиза, несовершенным остеогенезом, эпилепсией и т.д.

Учитывая высокую распространенность SOPH-синдрома в якутской популяции, выраженный клинический полиморфизм заболеваний, ассоциированных с патогенными вариантами в гене *NBAS,* недостаточную изученность молекулярных механизмов данной патологии, актуальным является клинико-генетическое и патогенетическое исследование данной патологии, представленное в диссертационной работе Жожикова Леонида Руслановича.

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

В ходе работы автором были сформулированы научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению результатов, основанные на достаточном объеме экспериментального материала с применением современных методов. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает и подтверждается данными статистической обработки результатов с использованием актуальных методов.

Научная новизна

В рассматриваемой диссертационной работе впервые описана и обобщена генотип-фенотипическая ассоциация патогенных вариантов в гене *NBAS* с клинической картиной, наблюдаемой у якутских пациентов с SOPH-синдромом. Впервые у пациентов, имеющих различные клинические проявления NBAS-ассоциированных состояний, исследованы патогенетические звенья данной патологии с учетом нарушения стабильности белка

NBAS, субдоменной принадлежности патогенных вариантов и их корреляции с фенотипическими проявлениями.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Жожикова Леонида Руслановича расширяют представления о молекулярно-генетических основах патогенеза NBAS-ассоциированных состояний. Автором представлено детальное описание по системам и органам фенотипа пациентов с патогенными вариантами, локализованными на С-конце гена *NBAS*, в том числе при SOPH-синдроме. Идентифицированы биомаркеры SOPH-ассоциированного иммунодефицита. Впервые получены новые знания о сайтах связывания белков партнеров NBAS и их субдоменной локализации. Впервые исследована стабильность белка в аспекте SOPH-синдрома. Изучено влияние на субдоменную структуру белка известных патогенных вариантов гена *NBAS*.

Разработана тест-система для ДНК диагностики SOPH-синдрома методом ПЦР в реальном времени, которая может быть использована для диагностики мажорной мутации c.5741G>A в гене *NBAS* у больных и их родственников, а также в пренатальной диагностике и для проспективного медико-генетического консультирования вступающих в брак. Получен патент на изобретение №2819985 «Способ диагностики варианта SOPH c.5741G>A в гене *NBAS*».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, применения научных результатов и выводов, а также списка научных трудов по теме диссертации и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 33 рисунка, 5 приложений. Список литературы включает 142 источника, из которых 131 иностранный и 11 отечественных.

Во введении обоснована актуальность исследования, представлена степень разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые автором на защиту, а также указаны степень достоверности результатов, сведения об апробации работы, публикациях и личном вкладе автора.

Обзор литературы включает несколько разделов, в которых достаточно подробно изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, клинических проявлениях, диагностике и медико-генетическом консультировании и лечении SOPH-синдрома; о гене и белке NBAS, а также о генотип-фенотипических корреляциях NBAS-ассоциированных патологий.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, краткая характеристика обследованных индивидов, включающих 93 пациентов с SOPH-

синдромом. При включении пациентов в выборку автором оценивалось наличие фенотипических признаков SOPH, включающих постнатальную гипоплазию, атрофию зрительного нерва и/или пельгеровскую аномалию лейкоцитов.

Исследования выполнены с использованием целого спектра разнообразных лабораторных методов, среди которых проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ, количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, секвенирование по Сэнгеру, таргетное секвенирование. В работе также использованы современные методы вычислительной молекулярной биологии, в т.ч. методы моделирования белковых структур, которые дали возможность изучить некоторые аспекты патогенеза SOPH-синдрома.

Глава «Результаты и обсуждение» включает несколько разделов, в которых логично и довольно лаконично изложены основные результаты проведенной работы. В первом разделе представлена генотип-фенотипическая характеристика SOPH-синдрома. Показано, что фенотип SOPH является патогномоничным для фенотипа лиц с патогенными вариантами, локализованными на С-конце белка NBAS. Низкий рост в сочетании с атрофией зрительных нервов встречаются в превалирующем количестве клинических описаний при наличии патогенных вариантов на С-конце белка NBAS. Во втором разделе представлены результаты иммунопрофилирования, в частности иммунофенотипирования и исследования сывороточного содержания иммуноглобулинов. В третьем разделе данной главы поэтапно представлена разработка тест-системы для диагностики варианта c.5741G>A (p.Arg1914His) гена *NBAS* методом ПЦР с флуоресцентными зондами. В четвертом разделе приведены результаты белок-вариант-фенотипического исследования SOPH-синдрома, построена обширная сеть белок-белковых взаимодействий, проведен *in silico* анализ стабильности белка NBAS при патогенных миссенс-вариантах, выполнено моделирование структур комплекса NRZ.

В «Заключении» автор подводит основные итоги проведенного исследования. Выводы работы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных результатов, обоснованы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы значимы как с точки зрения получения новых фундаментальных знаний о молекулярном патогенезе SOPH-синдрома и других *NBAS*-ассоциированных состояний, так и с практической точки зрения в плане идентификации наиболее распространенного при SOPH-синдроме патогенного варианта в гене *NBAS* с использованием разработанной автором тест-системы.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По результатам диссертационного исследования опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи (Web of Science и Scopus), опубликованные в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для соискателей ученой степени кандидата наук.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Жожикова Леонида Руслановича полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты и выводы.

Общие вопросы и замечания по работе

В работе Жожикова Леонида Руслановича рассмотрены корреляции генотипов и фенотипов как у пациентов с SOPH-синдромом из Якутии, так и данные из обзорных статей и клинических случаев, описывающих *NBAS*-ассоциированные патологии. Как в описании результатов исследования, так и во всех приложениях, данные на пациентов из выборки обследованных якутских пациентов и данных мета-анализа описанных мировых случаев, представлены в объединенном виде, что позволило автору комплексно проанализировать гено-фенотипические корреляции при *NBAS*-ассоциированных патологиях, однако осложнило восприятие выявленных именно в данной работе характерных особенностей клинических проявлений у якутских пациентов с патогенными вариантами в гене *NBAS* при SOPH-синдроме. В связи с этим, имеется несколько вопросов уточняющего характера:

1. Были ли выявлены у пациентов из Якутии какие-либо патогенные варианты в гене *NBAS,* кроме характерного для SOPH-синдрома распространенного патогенного варианта c.5741G>A (p.R1914H)? Если да, то какие патогенные варианты в гене *NBAS* с какой частотой встречались и к каким фенотипическим проявлениям приводили?

Принципиальные замечания к работе отсутствуют, в тексте присутствуют незначительные грамматические и стилистические ошибки, а также опечатки.

Заключение

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича на тему «Особенности клинического проявления вариантов в гене *NBAS* при SOPH-синдроме», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Максимовой Надежды Романовны и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является завершенной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной и научно-практической задачи по характеристике фенотипического спектра SOPH-синдрома и патогенетических механизмов *NBAS*-ассоциированных заболеваний, имеющей существенное значение для медицинской генетики.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований, достоверности полученных данных, полноте изложения и обоснованности сформулированных выводов представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Жожиков Леонид Русланович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент:
Ио директора Института биохимии и генетики - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
доктор биологических наук (1.5.7 Генетика),
кандидат медицинских наук (1.5.4 Биохимия, 1.5.7 Генетика),
доцент (1.5.7 Генетика) _____ Карунас Александра Станиславовна

Сведения об учреждении, где работает оппонент:
Институт биохимии и генетики - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, г. Уфа, Проспект Октября, д.71, литер Е.
Тел.: +7 (347) 235-60-88
E-mail.: molgen@anrb.ru
Сайт организации: http://ibg.anrb.ru/

Личную подпись д.б.н. Карунас А.С. заверяю:

Ученый секретарь
Института биохимии и генетики - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
доктор биологических наук _____ Бермишева Марина Алексеевна

29 декабря 2025 г.