

Минобрнауки России



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»
(ФГБНУ «МГНЦ»)
Москворечье ул., 1, Москва, 115522
Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02,
www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480,
ИНН/КПП 7724181700/772401001

16. 04. 2024

№ 01-14/386

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «МГНЦ»,
доктор медицинских наук,
академик РАН



Куцев С.И.

04 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
о научно-практической значимости диссертационной работы
Яковлевой Александры Еремеевны на тему: «Молекулярно-генетический
анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности

1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – множественной экзостозной хондродисплазии (МЭХД), распространенной в мире наследственной патологии (1 на 50 000 тыс. населения), вносящей существенный вклад в структуру скелетной и генетической патологии. МЭХД характеризуется наличием множественных хрящевых экзостозов в районах костного роста. Экзостозы вызывают сдавливание крупных сосудов и нервов, что требует неоднократного хирургического вмешательства по их удалению в период роста и развития организма. Клиническое течение заболевания обусловлено его генетической гетерогенностью. Гены *EXT1* и *EXT2*, ответственные за развитие МЭХД,

картированы и клонированы на хромосомах 8q24 и 11p12, соответственно. На сегодняшний день выявлено более 500 мутаций в гене *EXT1* и около 400 – в гене *EXT2*.

В Республике Саха (Якутия) накоплены многолетние данные клинических наблюдений, в которых описываются спорадические и семейные случаи «экзостозной болезни», которые свидетельствуют о достаточно высокой частоте распространенности данной патологии в регионе. При этом клинико-генеалогические, эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования МЭХД на современном уровне не проводились. Это обуславливает актуальность фундаментальной научной проблемы по изучению молекулярно-генетических причин данного наследственного заболевания, в том числе и решения медико-социальных задач по диагностике, профилактике и прогнозированию его течения.

Таким образом, диссертационная работа Яковлевой А.Е., посвящённая изучению молекулярно-генетических причин множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии, является актуальным исследованием, имеющим практическую ценность.

Научная новизна работы

Результаты диссертационного исследования Яковлевой А.Е. содержат впервые полученные эпидемиологические данные о распространенности и клинико-генетических особенностях МЭХД в РС (Я). В структуре заболеваемости МЭХД наибольшую часть больных составили представители коренного якутского населения. В рамках данной работы впервые проведен поиск молекулярно-генетических причин МЭХД с использованием массового параллельного секвенирования (МПС) и секвенирования по Сэнгеру. Обнаружены 10 различных мутаций в генах *EXT1*, *EXT2*. Из них 3 мутации (c.970delT (p.Tyr324Phefs*35), c.1003delC (p.Leu335Trpfs*24), c.1703_1713delCGGTGCTTTCA (p.Thr568Asnfs*16)) в гене *EXT1* являются новыми и ранее неописанными. Это позволило расширить спектр мутаций в генах *EXT1* и *EXT2*, являющихся молекулярно-генетическими причинами множественной экзостозной

хондродисплазии. Впервые идентифицированы 2 мажорные мутации в гене *EXT2* у больных якутской этнической группы: с.310delA (p.Ile104fs*8) в экзоне 2 и с.751C>T (p.Gln251*) в экзоне 5. Впервые разработан алгоритм диагностики МЭХД с использованием молекулярно-генетических методов, включающий идентификацию 2 мажорных мутаций в гене *EXT2*.

Научная и практическая значимость выводов и рекомендаций диссертационной работы

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о молекулярно-генетических причинах множественной экзостозной хондродисплазии, ранее не описанных патогенных вариантах гена *EXT1*. 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.

Практическая значимость работы связана с разработкой и внедрением 2 медицинских технологий в диагностическую практику медико-генетического консультирования региона, предназначенных для точной диагностики двух частых патогенных вариантов гена *EXT2*, являющихся причиной заболевания в 64,0% случаев. Молекулярно-генетическое исследование причин болезни проведено в 31 семье. По её результатам 48 пациентам из 25 семей подтвержден диагноз МЭХД. В 6 семьях продолжается поиск патологических вариантов генов, ответственных за развитие заболевания.

Клинико-генеалогические исследования проведены в репрезентативной выборке больных с МЭХД и их родственников (85 больных из 41 неродственной семьи). Изучены эпидемиологические характеристики МЭХД в Якутии, получены новые данные о клинико-генетических особенностях больных. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских и биологических факультетов, в

программах повышения квалификации на факультетах последипломного образования и в практическом здравоохранении.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность

В диссертационной работе использованы актуальные генетические методы анализа нуклеотидной последовательности молекулы ДНК: массовое параллельное секвенирование и прямое секвенирование по Сэнгеру, которые соответствуют современному уровню генетических исследований и позволяют интегрировать полученные результаты с данными других авторов, работающих в данном направлении.

Работа обладает структурированным, чётким дизайном исследования и высоким методическим уровнем решения поставленных задач. В ходе работы поставленная цель исследования была достигнута в полном объёме. В диссертационной работе приведён весь объём полученных результатов.

Достоверность представленных результатов подтверждается тем, что данные массового параллельного секвенирования в обязательном порядке подвергались валидации методом прямого секвенирования по Сэнгеру и подвергались биоинформатическому анализу с помощью широкого спектра методов статистического анализа, включающих различные базы данных.

Структура работы

Полный объём диссертационной работы Яковлевой А.Е. изложен на 206 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 36 иллюстраций, 9 приложений. Состоит из следующих разделов: список сокращений, оглавление, введение, основная 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.

В разделе **«Введение»** автор подробно обосновывает актуальность, новизну проведённого исследования, приводит научный задел по теме исследования и описывает степень её научной разработанности. В данном разделе также изложены цель и задачи исследования, научная методология, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость работы, личное участие автора и сведения о публикациях по теме исследования.

Глава **«Обзор литературы»** включает в себя две подглавы. В первой подглаве описаны характеристики генетического разнообразия якутской популяции и современное состояние молекулярно-генетических исследований. Вторая подглава целиком посвящена современным представлениям об эпидемиологии, клинической картине и молекулярно-генетических причинах множественной экзостозной хондродисплазии.

В главе **«Материалы и методы»** приведён дизайн исследования и критерии включения пациентов, а также описаны молекулярно-генетические методы исследования и биоинформатического анализа данных секвенирования. Описание методов выполнено в полном объёме и является достаточным для понимания их сути и обоснованности подбора в соответствии с поставленными задачами.

В главе **«Результаты и обсуждение»** представлены результаты диссертационного исследования и их обсуждение. Приведены эпидемиологические характеристики МЭХД по территориальным группам районов Якутии. Обсуждены клинико-генеалогические данные больных, результаты молекулярно-генетического поиска причин заболевания и особенности клинического течения заболевания в зависимости от установленных мутаций. Все полученные автором результаты исследования представлены в виде таблиц и наглядных иллюстраций с соответствующим описанием и обсуждением.

В **«Заключении»** подведены основные итоги исследования, проанализированы характеристики распространённости МЭХД, особенности клинического полиморфизма в зависимости от молекулярно-генетических причин. Подчёркиваются достоинства диссертационной работы.

«Выводы» отражают основные результаты диссертационного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике генетиков, травматологов-ортопедов и врачей других специальностей при проведении молекулярно-генетической диагностики пациентам с МЭХД в Республике Саха (Якутия). Кроме того, результаты исследования могут быть использованы в курсах лекций для студентов вузов и слушателей циклов повышения квалификации.

Полнота изложения диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также тезисы докладов на российских и международных конференциях.

Замечания к работе

Вопросов и замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы по изучению молекулярно-генетических причин множественной экзостозной хондродисплазии. Результаты работы дополняют существующие представления о молекулярных причинах развития и особенностей клинического течения МЭХД, а также выявляют новые патологические варианты генов.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объёму проведённых исследований представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным пунктом 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 20.03.2013 г. №426, от 25.01.2024 г. №62), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор – Яковлева Александра Еремеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» обсужден и одобрен на заседании научно-консультативного отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (протокол №2 от 11.04. 2024 г.).

Заведующая научно-консультативным отделом
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук



Маркова Татьяна Владимировна

Сведения о ведущей организации:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»)
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
+7 (499) 612-86-07, +7 (499) 612-0037
E-mail: mgnc@med-gen.ru

Подпись Марковой Т.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»,
кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна