

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Марковой Татьяны Владимировны
на диссертационную работу Жожикова Леонида Руслановича
**«Особенности клинического проявления вариантов в гене *NBAS* при
SOPH-синдроме»,**

представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по
специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича посвящена изучению клинико-фенотипических и молекулярно-патогенетических особенностей SOPH-синдрома, ассоциированного с вариантами в гене *NBAS*, — редкого наследственного заболевания с выраженной клинической гетерогенностью и высокой медико-социальной значимостью для отдельных популяций. Особую актуальность исследование приобретает в условиях Республики Саха (Якутия), где вследствие выраженного эффекта основателя частота SOPH-синдрома существенно высока, что формирует значимую нагрузку на систему здравоохранения и требует углублённого изучения механизмов заболевания.

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 изученными. В современной литературе клинические проявления SOPH нередко рассматриваются фрагментарно. В этой связи актуальной задачей является комплексное исследование генотип-фенотипических связей с использованием современных молекулярно-генетических и биоинформатических подходов, что имеет важное значение для развития медицинской генетики, повышения точности диагностики и формирования предпосылок для патогенетически обоснованных подходов к ведению пациентов.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне. Автором чётко сформулированы цель и задачи исследования, логично вытекающие из актуальных проблем изучения *NBAS*-ассоциированных заболеваний и направленные на их комплексное клинико-молекулярное и

патогенетическое осмысление. Для их решения использован широкий спектр взаимодополняющих клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и биоинформатических методов.

Обоснованность научных положений и выводов диссертации подтверждается использованием репрезентативной и уникальной по объёму выборки пациентов с SOPH-синдромом, комплексным клинико-фенотипическим анализом, методами иммунопрофилирования, а также применением современных вычислительных подходов, включая структурное моделирование белка с использованием AlphaFold. Применённые методы адекватны поставленным задачам и соответствуют современному уровню развития медицинской генетики.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается внутренней согласованностью данных, корректной статистической обработкой, сопоставлением собственных результатов с данными современной литературы, а также апробацией материалов диссертации на научных конференциях и публикацией основных результатов в рецензируемых научных журналах. Выводы и рекомендации логично вытекают из представленных результатов, полностью соответствуют цели и задачам исследования и отличаются высокой степенью аргументированности.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное клинико-фенотипическое исследование крупнейшей на сегодняшний день когорты пациентов с SOPH-синдромом с систематизацией клинических проявлений по органам и системам и их сопоставлением с генетическими вариантами в С-концевом регионе гена *NBAS*.

Впервые выполнено исследование SOPH-синдрома с анализом субдоменной архитектуры белка *NBAS* и его комплексов. 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.

Впервые показано, что миссенс-вариант p.Arg1914His, ассоциированный с SOPH-синдромом, является наиболее выраженным дестабилизирующим вариантом среди известных патогенных вариантов С-концевого региона белка *NBAS*, что позволяет рассматривать нарушение стабильности белка как одно из ключевых патогенетических звеньев заболевания. Впервые идентифицированы и охарактеризованы сайты межбелкового взаимодействия *NBAS* и их субдоменная принадлежность, а также установлена связь поражения данных участков с

формированием различных клинико-фенотипических вариантов *NBAS*-ассоциированных заболеваний.

В целом полученные результаты углубляют понимание молекулярных основ клинической гетерогенности SOPH-синдрома и обладают несомненной научной новизной.

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

Представленные данные дополняют и существенно расширяют современные представления о клиническом спектре и патогенезе SOPH-синдрома и других *NBAS*-ассоциированных заболеваний, внося вклад в развитие фундаментальных знаний в области медицинской генетики, молекулярной биологии и клинической геномики редких наследственных болезней.

В работе показана значимость систематического клинико-фенотипического анализа пациентов с SOPH-синдромом, включая оценку иммунологических нарушений, что имеет непосредственное практическое значение для клинического наблюдения больных, своевременного выявления осложнений и оптимизации тактики ведения пациентов.

Важным практическим результатом диссертационного исследования является разработка и валидация ПЦР-тест-системы для молекулярно-генетической диагностики SOPH-синдрома, защищённой патентом Российской Федерации. Данная тест-система может быть использована для скрининга мажорного патогенного варианта в гене *NBAS*, а также при проведении медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики в семьях группы риска.

Полученные данные о субдоменной архитектуре белка *NBAS*, стабильности белка и его межбелковых взаимодействиях формируют основу для дальнейших фундаментальных исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов *NBAS*-ассоциированных заболеваний и разработку патогенетически обоснованных терапевтических подходов. Материалы диссертации и сформулированные выводы могут быть использованы в научно-исследовательской работе, учебно-методическом процессе, а также в клинико-диагностической деятельности учреждений, оказывающих помощь пациентам с редкими наследственными заболеваниями.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Жожикова Леонида Руслановича изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 33 рисунка и 5 приложений. Иллюстративный материал адекватно отражает основные результаты исследования и способствует лучшему восприятию представленных данных. Работа построена по классической схеме и включает введение, обзор литературы, разделы «Материалы и методы исследования», «Результаты и обсуждение», заключение, выводы, практическую значимость, список сокращений, список литературы и приложения. Библиографический указатель включает 142 источника, преимущественно зарубежные, что свидетельствует о всестороннем анализе современного состояния изучаемой проблемы.

Во введении раскрыта актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приведены основные положения, выносимые на защиту, дана характеристика методологии исследования, отражён личный вклад автора и сведения о публикациях по теме диссертации.

В первой главе представлен обстоятельный обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённый SOPH-синдрому и NBAS-ассоциированным заболеваниям. Подробно рассмотрены эпидемиология, клинические проявления, генетические и молекулярно-биологические основы патологии, современные представления о функциях белка NBAS. Литературный обзор носит аналитический характер, отражает различные точки зрения и логически подводит к постановке собственных задач исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно изложен дизайн работы и дана развернутая характеристика обследованных пациентов. Представлены используемые клинико-генетические, иммунологические, молекулярно-генетические и биоинформатические методы, включая методы вычислительного моделирования белка NBAS и статистической обработки данных.

Глава «Результаты и обсуждение» является центральной и включает несколько разделов, в которых последовательно представлены результаты клинико-фенотипического анализа пациентов с SOPH-синдромом, данные иммунопрофилирования, разработка и валидация ПЦР-тест-системы для диагностики патогенного варианта гена NBAS, а также результаты белок-вариант-фенотипического и структурного анализа белка NBAS с использованием современных биоинформатических подходов. Все полученные результаты подробно описаны, наглядно представлены в таблицах и иллюстрациях и

обсуждены с привлечением данных современной отечественной и зарубежной литературы.

В заключении подведены итоги проведённого исследования и сформулированы основные обобщающие положения диссертационной работы. Выводы чётко сформулированы, логически вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для определения направлений дальнейших фундаментальных и прикладных исследований, направленных на изучение *NBAS*-ассоциированных заболеваний. Выводы работы могут быть использованы в деятельности медико-генетических центров при проведении генетического консультирования семей, а также при обучении студентов медицинских и биологических специальностей и на циклах повышения квалификации врачей, специализирующихся в области медицинской генетики.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

Основные результаты диссертационного исследования Жожикова Леонида Руслановича отражены в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus. Опубликованные работы в полном объёме отражают основные положения, выносимые на защиту, и ключевые выводы диссертационного исследования.

Материалы диссертации апробированы на российских и международных научных конференциях, что подтверждает их научную значимость и достоверность. Полнота опубликованных научных работ соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.7 – Генетика (медицинские науки).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание, актуальность темы исследования, новизну и значимость полученных результатов, содержит все основные положения и выводы.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В порядке научной дискуссии хотелось бы уточнить ряд вопросов.

1. Рассматривалась ли возможность экспериментальной функциональной валидации выявленных структурных нарушений белка NBAS на клеточных моделях, и какие подходы автор считает наиболее перспективными для этого?

2. Можно ли, по мнению автора, рассматривать выявленные иммунологические изменения как первичное проявление дефекта белка NBAS, либо они носят вторичный характер, связанный с мультисистемным течением заболевания?

3. Возможно ли использование полученных данных по моделированию белка и картированию патогенных вариантов для прогностической оценки клинического течения заболевания у пациентов с компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *NBAS*?

4. Какие направления дальнейших исследований *NBAS*-ассоциированных заболеваний автор считает наиболее перспективными с точки зрения клинической трансляции полученных результатов и разработки патогенетических подходов к терапии?

Приведённые вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

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 завершённой, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной и научно-практической задачи по расширению клинико-фенотипического спектра SOPH-синдрома и обоснованию его патогенетических механизмов на основе анализа доменной организации, стабильности и межбелковых взаимодействий белка NBAS, имеющей существенное значение для медицинской генетики.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объёму проведенных

Официальный оппонент:

Slaps

« 16 » декабрь 2025 г.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», кандидат медицинских наук



«16» декабря 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова»
(ФГБНУ «МГНЦ»)

Тел.: +7 (499) 612-86-07, +7 (499) 612-00-37

E-mail: mgnc@med-gen.ru