

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Чурюмовой Юлии Александровны
«Высокопроизводительное секвенирование в неонатальном скрининге
моногенных наследственных болезней обмена»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.8. - Клиническая лабораторная диагностика

Наследственные болезни обмена (НБО), при которых специфические ферментативные дефекты препятствуют нормальному метаболизму биохимических веществ в организме, представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему для современного здравоохранения. Известно уже более 500 различных НБО, характеризующихся мультисистемным и полиорганным поражением, клиническим и генетическим полиморфизмом, и являющихся наиболее распространенной причиной смерти детей на первом году жизни, либо приводящих к дальнейшей инвалидизации. Поздняя диагностика этих заболеваний, многие из которых поддаются лечению, приводит к необратимым последствиям. Во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, с целью максимально раннего выявления НБО, осуществляются национальные медицинские программы, предусматривающие проведение массового скрининга новорожденных. В России массовый неонатальный скрининг с 2006 года (в рамках приоритетного проекта «Здоровье») был расширен до 5 наследственных заболеваний, а с 1 января 2023 года дополнительно проводится исследование методом тандемной масс-спектрометрии биохимических маркеров 36 заболеваний, для которых разработаны и успешно применяются схемы лечения.

При проведении скрининга отмечается достаточно высокий процент ложноположительных результатов, сложности, возникающие при интерпретации неоднозначных результатов биохимических тестов, необходимость проведения подтверждающих, более специфичных тестов, а также отсутствие единых протоколов подтверждающей диагностики, создают необходимость оптимизации алгоритмов неонатального скрининга наследственных заболеваний. В силу этого, диссертационная работа Чурюмовой Юлии Александровны, посвященная разработке и оценке эффективности алгоритма неонатального скрининга моногенных наследственных болезней обмена: муковисцидоза, фенилкетонурии и галактоземии и использованием технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) в популяции новорожденных в Санкт-Петербурге, является актуальным исследованием.

В рамках диссертационного исследования Чурюмовой Ю.А. впервые в России на большом клиническом материале (196217 новорожденных) проведена оценка эффективности программы неонатального скрининга на муковисцидоз, фенилкетонурию и галактоземию, проводимых по схеме двукратного определения соответствующих биохимических маркеров (ИРТ1/ИРТ2, ФА1/ФА2, ГАО1/ГАО2). Проведен расчет критериев информативности протоколов скрининга, таких как:

чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, положительное и отрицательное отношение правдоподобия. Автором впервые в рамках скрининга проведено исследование мутаций в генах CFTR, PАН и GALT методом высокопроизводительного секвенирования. Проведен анализ частот и спектра отдельных мутаций указанных генов в популяции Северо-Западного региона РФ. Осуществлен сравнительный анализ алгоритмов диагностики муковисцидоза, фенилкетонурии и галактоземии с применением исключительно биохимических или же комплекса биохимических/молекулярно-генетических методов скрининга новорожденных. Автором доказано, что использованием таргетного мультиплексного анализа генома с использованием метода секвенирования NGS позволяет минимизировать ложноположительные результаты биохимических тестов без снижения клинической чувствительности, что подчеркивает взаимодополняемость обоих методов при проведении диагностики. Впервые разработан алгоритм и показана целесообразность использования метода высокопроизводительного секвенирования в программе неонатального скрининга моногенных наследственных болезней обмена.

В целом, работа Чурюмовой Ю.А. выполнена с использованием современных высокочувствительных и информативных лабораторных и генетических технологий, методов биоинформационного и статистического анализа, необходимых для реализации поставленной цели исследования. Полученные результаты представляются достоверными, благодаря обширной выборке и большому объему экспериментальных молекулярно-генетических и биохимических исследований, выполненных лично автором. Автором решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки, подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой опубликовано 13 научных работ, среди которых 3 статьи в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук. Результаты исследования были должным образом представлены и всесторонне обсуждены на различных Российских и международных научных форумах. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного исследования и проведенного анализа. Разработанный алгоритм и данные, полученные при выполнении диссертационного исследования, могут быть использованы органами управления здравоохранением и медико-генетическими службами субъектов Российской Федерации для оптимизации диагностики наследственных болезней обмена.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Чурюмовой Юлии Александровны «Высокопроизводительное секвенирование в неонатальном скрининге моногенных наследственных болезней обмена» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной научной задачи, имеет научное и практическое значение для медицинской науки, лабораторной медицины, практического здравоохранения, расширяет знания о

биохимической и молекулярной природе болезней обмена, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. - Клиническая лабораторная диагностика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru



Масленников
Аркадий Борисович

«04» декабря 2023 г.

Данные об организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю

Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»



Н.Ф. Прибыльцова

«04» декабря 2023 г.

