

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника, врача-генетика Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Семеновой Наталии Александровны на диссертационную работу Докшукиной Алины Алексеевны «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика

Актуальность темы работы

Рецензируемая работа посвящена современным возможностям диагностики моногенных заболеваний с неонатальным холестазом. Неонатальный холестаз довольно распространен среди младенцев. Его этиология является весьма гетерогенной и включает хирургическую, инфекционную, эндокринную, наследственную и другую патологию. Наиболее распространенной причиной неонатального холестаза является билиарная атрезия (около 30-40%), что определяет исключительную важность возможности проведения хирургической коррекции (операция Касаи) в первые 3 месяца жизни. При этом, дифференциальная диагностика билиарной атрезии с наследственными заболеваниями, для которых операция Касаи противопоказана, может быть весьма затруднительной на клиническом этапе.

В связи с активным применением в клинической практике современных методов секвенирования нового поколения (NGS), стало возможным расширение спектра нозологических форм, в некоторых случаях разработать таргетную терапию, дать возможность семьям провести дородовую диагностику при высоком риске наследственного заболевания.

На сегодняшний день описано более 100 моногенных форм, ассоциированных с неонатальным холестазом. Их клинические, лабораторные и инструментальные характеристики во многом схожи. Сложность

диагностики, особенно в неонатальном периоде, заключатся в том, что дебют заболевания в виде желтухи может быть принят за течение физиологического состояния. В этой связи дифференциальная диагностика моногенных форм неонатального холестаза позволит своевременно диагностировать наследственное заболевание, что в свою очередь может стать решением проблемы необоснованного хирургического вмешательства (операция Касаи) и даст возможность проведения патогенетической терапии. Именно эти аспекты обосновывают необходимость данного исследования.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации в диссертации обоснованы и достоверны благодаря использованию актуальных и объективных методов анализа большого объема исследовательского материала. В исследование включено 188 детей с неонатальным холестазом, из которых у 120 детей был подтвержденный генетический диагноз. Значительная часть работы выполнена с архивными данными историй болезни и результатов обследований. Автором лично проводилось клиническое обследование пациентов, включенных в исследование на проспективном этапе.

Методы исследования актуальны и информативны, особенно стоит отметить использование автором широкого спектра современных молекулярно-генетических методов. Эти методы способствовали выявлению новых генетических вариантов в генах, связанных с неонатальным холестазом, а также выявлению крайне редких генетических заболеваний. Достоверность научных положений и выводов диссертации подтверждается репрезентативностью выборки, дизайном исследования, комплексным подходом к обследованию пациентов и их согласованностью с поставленными целями и задачами работы. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

Научная новизна результатов исследования

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые был выявлен новый генетический вариант в гене *UNC45A*, ассоциированном с Остеоотогепатоэнтеральным синдромом (у ребенка с без ключевых характерных симптомов).

Выявлены ранее не описанные генетические варианты в генах, ассоциированных с моногенными заболеваниями, сопровождающимися неонатальным холестазом и внесены в референсные базы данных, что позволяет повысить эффективность анализа биоинформатического анализа повсеместно.

Выявлены ключевые клинико-лабораторные и инструментальные показатели, необходимые при обследовании детей с неонатальным холестазом, на основании которых сформулирован и оптимизирован алгоритм дифференциальной диагностики моногенных заболеваний.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные данные позволили автору на основании проведенных исследований оптимизировать подходы обследования больных с неонатальным холестазом и сформировать диагностический алгоритм. Результаты исследования имеют большое практическое значение, так как позволяют проводить раннюю диагностику наследственных заболеваний. Кроме того, подготовлены методические рекомендации для практикующих педиатров и неонатологов, по диагностике и ведению детей с синдромом Алажилля.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Докшукиной А.А. соответствует шифру специальности: 3.1.21. Педиатрия, 1.5.7 Генетика.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также 1 статья в зарубежном научном журнале. Полученные результаты представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена в традиционном стиле на 135 страницах, иллюстрирована 30 таблицами и 23 рисунками. Во введении убедительно обосновывается актуальность исследований. Список литературы включает 154 источников из них 15 - отечественных и 139 - зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 30 таблицами.

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 120 пациентов с различными моногенными заболеваниями, которые сопровождались неонатальным холестазом.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследований, разработочные таблицы, базы данных), которая соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Цель представленной научной работы заключается в оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики у детей с холестазом в неонатальном периоде на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Для достижения поставленных целей автором поставлены и решены 4 задачи. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 3 пунктов.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор изложил данные аналитической оценки вопросов этиологии и патогенеза таких заболеваний как синдром Алажилля, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза,

дефицита альфа-1-антитрипсина и других редких форм; диагностические и другие аспекты обследования и наблюдения детей с неонатальным холестазом.

Во второй и третьей главах представлены методы исследования и клиническая характеристика обследованных детей. Содержательно использованы современные молекулярно-генетические методы. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования.

Главы четыре и пять собственных материалов диссертационной работы подразделяются на изложение результатов и их обсуждение. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований зарубежных авторов.

Автореферат Докшукиной А.А. полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Автор оптимизировала алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний с неонатальным холестазом, который направлен на унификацию и стандартизацию выбора диагностического инструмента при ранней дифференциальной диагностике моногенных заболеваний с неонатальным холестазом.

По оформлению выявлено незначительное количество стилистических неточностей, которые не снижают научной и практической ценности работы. Диссертация представляет собой полноценное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне, и заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Докшукиной Алины Алексеевны «Холестазом в период новорожденности» по специальностям 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук является законченной научно-квалифицированной работой, в которой достигнута научная цель - оптимизация алгоритма диагностики моногенных заболеваний, сопровождающихся холестазом в периоде новорожденности.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Докшукиной А.А. соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от от 24.09.2013 (со всеми изменениями в последующих редакциях Постановлений Правительства), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Докшукина А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия и 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-генетик Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Почтовый адрес места работы: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1

Сайт учреждения: <https://med-gen.ru/o-tcentre/kontaktnaia-informatciia/>

Телефон: +7 (495) 111-03-03

Семенова Наталия Александровна

Подлинность подписи

к.м.н. Семеновой Н.А. «заверяю»

Ученый секретарь

Кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

«05» августа 2024 г.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Докшукиной Алины Алексеевны на тему: «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.7. Генетика на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Семенова Наталья Александровна	1980, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» является ведущей медико-генетической организацией в России, Ведущий научный	Кандидат медицинских наук (шифр 14.01.08 (3.1.21.) – Педиатрия)	<p>1. Semenova N. et al. Clinical Characterization of Alagille Syndrome in Patients with Cholestatic Liver Disease //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 14. – С. 11758.</p> <p>2. Shatokhina, O., Semenova, N., Demina, N., Dadali, E., Polyakov, A., Ryzhkova A. two-year clinical description of a patient with a rare type of low-GGT cholestasis caused by a novel variant of USP53 //Genes. – 2021. – Т. 12. – №. 10. – С. 1618.</p>

		<p>сотрудник научно- консультативног о отдела.</p>	<p>3. Semenova N. A. et al. A novel mutation in the PEX26 gene in a family from Dagestan with members affected by Zellweger spectrum disorder //Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2021. – Т. 27. – С. 100754.</p> <p>4. Semenova N. et al. Clinical Presentation of a Patient with a Congenital Disorder of Glycosylation, Type IIs (ATP6AP1), and Liver Transplantation //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 8. – С. 7449.</p> <p>5. Vasiluev, P. A., Ivanova, O. N., Semenova, N. A., Strokova, T. V., Taran, N. N., Chubykina et al. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia //Genes. – 2022. – Т. 13. – №. 6. – С. 1062.</p> <p>6. Семенова Н. А. и др. Клинико-диагностические особенности младенческой печеночной недостаточности, обусловленной мутациями гена TRMU //Медицинская</p>
--	--	--	---

			<p>генетика. – 2020. – Т. 19. – №. 7. – С. 95-96.</p> <p>7. Полунина, Д. А., Строкова, Т. В., Багаева, М. Э., Павловская, Е. В., Семенова, Н. А. Клинико-биохимические особенности детей с аутосомно-доминантной гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемией с мутациями в гене LDLR //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №. 4. – С. 258-258.</p>
--	--	--	--

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. Согласен на обработку персональных данных

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-генетик Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Подлинность подписи
к.м.н. Семеновой Н.А. «заверяю»
Ученый секретарь
Кандидат медицинских наук
Воронина Екатерина Сергеевна



(Handwritten signature)

Семенова Наталия Александровна

(Handwritten signature)

«24» июня 2024 г.