

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 21.2.058.04 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.04.2025 № 02

О присуждении Мамедову Ильгару Салех оглы гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация на тему «Хромато-масс-спектрометрическая диагностика наследственных болезней метаболизма у детей» представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, принята к защите 13.01.2025г. протокол №01 диссертационным советом 21.2.058.04 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Мамедов Ильгар Салех оглы 1967 года рождения, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние рН, интенсивности УФА излучения, температуры на гемолитические эффекты фурукумаринов» защитил 19.09.1994 году, в диссертационном совете, созданном в Российском Государственном Медицинском Университете им. Пирогова. В 17.12.1993 году окончил аспирантуру на базе Российского Государственного Медицинского Университета им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает ведущим научным сотрудником в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Сухоруков Владимир Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»,

Официальные оппоненты:

Глотов Андрей Сергеевич - доктор биологических наук, заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Иванец Татьяна Юрьевна - доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Великанова Людмила Иосифовна - доктор биологических наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией хроматографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, город Москва в своем положительном заключении, подписанным заведующим лабораторией фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ доктором медицинских наук, доцентом Блиновым Дмитрием Сергеевичем указала, что Диссертация Мамедова Ильгара Салех оглы «Хромато-масс-спектрометрическая диагностика наследственных болезней метаболизма у детей» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей совокупность новых научно-практических решений по определению значения и эффективности хромато-масс-спектрометрии в лабораторной диагностике наследственных болезней обмена аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов, жирных кислот, пуринов и пиримидинов с оценкой референсных интервалов для этих показателей, а также разработке соответствующих алгоритмов клинико-лабораторного анализа врожденных метаболических нарушений у детей, внедрение которых в клиническую медицину может рассматриваться как решение крупной научной проблемы, имеющей большое значение для клинической лабораторной диагностики.

По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Мамедова Ильгара Салех оглы соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области метаболизма, лечения наследственных заболеваний, молекулярной и биохимической диагностики.

Соискатель имеет 71 опубликованных работ, в том числе по теме

диссертации 56 работы, из них 32 научные работы представлены в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных Высшей аттестационной комиссией России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 1 методическое пособие для врачей, 1 монография, зарегистрированы 2 новые медицинские технологии. Общий объем публикаций составил 15,2 печатных листов и содержит 83% авторского вклада. Оригинальность диссертационной работы, определённая по системе «Антиплагиат», составляет 92,25%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Мамедов, И.С. Быстрая диагностика наследственных болезней обмена веществ у детей / И.С. Мамедов, О.А. Перевезенцев, И.В. Золкина, А.И. Веденин, Н.Е. Москалева, В.С. Сухоруков, Р.Т. Тогузов // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – №3. – с. 57–61.
2. Николаева, Е.А. Современные технологии диагностики наследственных болезней обмена аминокислот / Е.А. Николаева, И.С. Мамедов, И.В. Золкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т.56. – №4. – с. 20–30.
3. Mamedov, I.S. Carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism: prevalence and treatment efficacy / I.S. Mamedov, I.V. Zolkina, E.A. Nikolaeva, P.B. Glagovsky, V.S. Sukhorukov // Journal of pediatric Endocrinology and metabolism, 2015 (Citation Information: Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. ISSN (Online) 2191–0251, ISSN (Print) 0334–018X, July 2015).
4. Мамедов, И.С. Диагностика наследственных нарушений обмена пуринов и пиримидинов у детей с использованием ВЭЖХ-электроспрейной tandemной масс-спектрометрии / И.С. Мамедов, И.В. Золкина, В.С. Сухоруков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т.60. – №6. – с. 21–29.
5. Сухоруков, В.С. Оценка показателей карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца / В.С. Сухоруков, И.В. Золкина, И.С. Мамедов, П.Б. Глаговский // Лабораторная служба. – 2015. – №1. – с. 16–19.

На диссертацию и автореферат поступили 7 отзывов в том числе от:

- ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России доктор медицинских наук, доцент Лянг Ольга Викторовна,
- ФГБУ «ФНКЦ РР» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Петрова Марина Владимировна,
- ФГБНУ «Научный центр неврологии» доктор медицинских наук, доцент Колотьева Наталья Александровна,
- ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, доктор медицинских наук, профессор Шароев Тимур Ахмедович ,
- ООО «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед», доктор медицинских наук, Виноградов Александр Иванович,
- ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент Татьяна Александровна Димитриади,
- ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Теплова Наталья Вадимовна

В отзывах дана положительная оценка работы, отмечена безусловная ценность для практического здравоохранения, а также отмечена научная новизна диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработано и осуществлено решение научной проблемы – разработки эффективных подходов к лабораторной диагностике наследственных болезней обмена аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов, жирных кислот, пуринов и пиримидинов с использованием хромато-масс-спектрометрии у детей – имеющей важное значение для специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

- в комплексном лабораторном исследовании доказана эффективность мультиплексного определения актуальных метаболитов различными валидированными хроматографическими методами с масс-спектрометрическим детектированием для ранней и точной диагностики наследственных нарушений обмена аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов, очень

длинноцепочечных жирных кислот, пуринов и пиримидинов у детей, с использованием малого объема биологического материала.

- установлены референсные интервалы диагностических маркеров (30 аминокислот, 12 ацилкарнитинов, 28 органических кислот, 5 очень длинноцепочечных жирных кислот, 19 пуринов и пиримидинов) наследственных нарушений обмена в здоровой детской популяции Российской Федерации в различных возрастных группах; выявлено, что для большинства аминокислот, органических кислот и ацилкарнитинов различная концентрация их в крови зависит от возраста ребенка, тогда как для очень длинноцепочечных жирных кислот, пуринов и пиримидинов их концентрация в крови и моче от возраста не зависит.

- разработаны профили биохимических маркеров: эффективная и специфическая для диагностики нарушения обмена аминокислот панель включает 42 показателя (12 аминокислот и 30 ацилкарнитинов) в пятнах крови, для диагностики органических ацидурий – 28 органических кислот в моче, для диагностики пероксисомных болезней – 5 очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови и для диагностики нарушений обмена нуклеотидами – 19 пуринов и пиримидинов в моче.

- впервые определен диапазон уровня патологических концентраций соответствующих диагностических маркеров: свободного и связанного карнитина, гексаноилкарнитина, октаноилкарнитина, деканоилкарнитина, фитановой и пристановой кислот, дигидроурацила, урацила, тимина, инозина, гуанозина, дезоксигуанозина, для таких заболеваний как дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность белка транспортирующего стирол, дефицит дигидропиримидиназы и дефицит пурин-нуклеозид-фосфоорилазы у пациентов.

- на основании полученных данных разработаны новые алгоритмы лабораторной диагностики наследственных болезней обмена аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК, пуринов и пиримидинов.

- впервые между концентрациями различных метаболитов (в том числе, принадлежащих к разным классам соединений) выявлена статистически достоверная взаимосвязь. Наличие статистически достоверных внутри- и

межгрупповых корреляций между различными лабораторными показателями определяет потенциальную эффективность мультиплексного анализа множеств хромато-масс-спектрометрических данных, как объекта для дальнейших исследований метаболизма и его нарушений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- Определенные в работе новые референсные диапазоны диагностических маркеров наследственных болезней обмена у детей представляют собой основу для применения валидированных методов тандемной хромато-масс-спектрометрии. Показано, что хромато-масс-спектрометрический анализ наследственных болезней обмена, уникальный инструмент по углубленному изучению патогенеза наследственных нарушений обмена.

- Разработаны научные обоснования для алгоритмов выявления и дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, очень длинноцепочечных жирных кислот, пуринов, и пиримидинов. Представленные алгоритмы, включают в себя многоэтапный анализ биоматериала скрининговыми методами (ВЭЖХ-МС/МС или ГХ-МС), с учетом клинических данных и семейного анамнеза пациента.

- Впервые выявлены статистически достоверные внутри- и межгрупповые корреляции между исследованными в работе лабораторными показателями, что определяет актуальность мультиплексного анализа множеств хромато-масс-спектрометрических данных, как объекта для дальнейших исследований метаболизма и его нарушений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- На основе определенных в работе референсных диапазонов и патологически значимых уровней концентраций метаболитов может широко проводиться дифференциальная диагностика нарушений обмена у детей различных возрастных групп, а также выявление указанных нарушений в рамках неонатального скрининга.

- Доказана более высокая диагностическая эффективность предложенных алгоритмов по сравнению с существующими.

- По результатам работы зарегистрированы 2 новые медицинские технологии с

валидированными методиками, опубликованы методические рекомендации, практические рекомендации составленные по результатам проведенного исследования, внедрены в работу: научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ имени Войно-Ясенецкого, в ФГБУ " НМИЦ центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава РФ, кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- научные положения и практические рекомендации основаны на изучении и анализе достаточного объема клинического материала;
- методы исследования полностью соответствуют поставленным задачам; степень достоверности результатов подтверждается использованием общепринятых методов исследования, а также современными способами статистической обработки полученного материала согласно требованиям медико-биологической статистики;
- выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенного исследования.

Автором выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, статистическая обработка, представление результатов, сопоставление с ранее опубликованными работами, базой Metagene.

Расчеты проводились с помощью статистической программы Morpheus и пакета статистических и прикладных программ для персонального компьютера SPSS Statistics 23[®], Statistica 6.0[®], Excel'2007[®].

Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором лично разработаны методики количественного анализа метаболитов, измеряемых с помощью ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС/МС. Под руководством и при личном участии автора получены результаты. Составлены дифференциально-диагностические таблицы и

разработаны алгоритмы лабораторной диагностики наследственных болезней обмена веществ. Проведены расчеты по установлению референсных диапазонов и проведен анализ всех статистических данных. Проведен сравнительный анализ показателей маркерных метаболитов при различных болезнях обмена, по данным литературных источников и данных, полученных в настоящем исследовании. На основании полученных результатов автором подготовлены и опубликованы научные статьи, методические пособия, монография, а также написан текст настоящей диссертации.

На заседании 14 апреля 2025 года диссертационный совет 21.2.058.04 принял решение: присудить Мамедову Ильгару Салех оглы ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Рылова А.К.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев И.Г.

14.04.2025г.

