ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Мамедова Ильгара Салех оглы по теме «Хромато-масс-спектрометрическая диагностика наследственных болезней метаболизма у детей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы выполненной работы

Исследовательская работа Мамедова И.С. посвящена изучению возможностей использования методов масспектрометрии в ранней диагностике наследственных болезней обмена веществ.

Данные заболевания составляют значимую роль в структуре детской патологии и детской смертности. Они имеют схожие фенотипические проявления, что существенно затрудняет их дифференциальную диагностику.

Несмотря на активное внедрение геномных технологий в клиническую практику и их применение в рамках неонатального и селективного скрининга в разных странах, актуальность биохимической диагностики остаётся высокой. Это связано, прежде всего, с тем, диагностика нарушений обмена веществ оказывается более эффективной, если на первом этапе проводить выявление первичного дефекта методами тандемной масспектрометрии, а в последующем подтверждать найденный дефект молекулярно-генетическими технологиями.

Вместе с тем, известно, что индивидуальная патогенетическая картина данных заболеваний осложнена тем, что отдельные клинические признаки в различных сочетаниях и в различной степени выраженности, могут проявляться при разных типах наследственного нарушения обмена в разные возрастные периоды. Возникает необходимость дифференциального определения основных маркеров этих болезней: аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, пуринов и пиримидинов

различными методами жидкостной/газовой хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с использованием различного доступного материала - крови и мочи.

В представленной диссертационной работе поднимаются важные вопросы, касающиеся выявления новых маркеров наследственных болезней метаболизма, методическое совершенствование их определения, накопление новых данных об их референсных значениях, разработка новых алгоритмов диагностики наследственных заболеваний обмена веществ у детей, значимых для массового скрининга.

В связи с этим, диссертационная работа Мамедова И.С. имеет важное значение и научную ценность в лабораторной диагностике наследственных болезней обмена веществ.

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

В ходе работы были сформулированы научные положения, рекомендации и выводы, основанные на большом объёме фактического материала (обследовано 695 пациентов с момента рождения до 18 лет, из которых 157 – с клинической картиной, характерной для врожденных метаболических заболеваний, 95 – практически здоровые дети, вошедшие в контрольную группу, и 443 – практически здоровые дети для расчета РИ) с применением актуальных методов.

В частности, с помощью газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией были оценены лабораторные показатели спектров аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК, пуринов и пиримидинов в пятнах крови, плазме крови и моче у 695 детей.

Проведён тщательный статистических анализ с использованием адекватных алгоритмов и подходов. Достоверность результатов работы сомнений не вызывает.

Научная новизна

В диссертационной работе Мамедова И.С. впервые на большой репрезентативной выборке определена 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, ОДЦЖК, пуринов и пиримидинов у детей, с использованием малого объема материала.

Автором впервые установлены референсные интервалы диагностических маркеров (аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК, 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 ОДЦЖК и пуринов и пиримидинов их концентрация в крови и моче не зависит от возраста.

Впервые показано, что наличие статистически достоверных внутригрупповых корреляций между различными лабораторными показателями определяет потенциальную эффективность научного использования этих множеств данных, как объекта для дальнейших исследований метаболизма и разработки новых маркеров нарушений обмена веществ.

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

Результаты диссертационной работы Мамедова И.С. не только расширяют научные представления о диагностике нарушений обмена методами тандемной масспектрометрии, но и имеют большую клиническую значимость. В частности мультиплексное лабораторное количественное определение актуальных метаболитов из микрообъема биологических проб различными валидированными хроматографическими методами может использоваться как для диагностики нарушений обмена у детей различных возрастных групп, так и в рамках неонатального скрининга. Для этого следует применять разработанные Автором новые референсные диапазоны диагностических маркеров.

Автором разработаны уникальные алгоритмы лабораторной диагностики наследственных заболеваний аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, пуринов и пиримидинов, ОДЦЖК на основе мультиплексных профилей этих маркеров. Представленные алгоритмы, включают в себя многоэтапный анализ биоматериала скрининговыми методами (ВЭЖХ-МС/МС или ГХ-МС), с учетом клинических данных и семейного анамнеза пациента. Описаны схемы действий проведения дифференциальной диагностики с другими видами нарушений обмена.

Кроме того, результаты диссертационной работы могут быть использованы при чтении лекционных курсов по лабораторной диагностике и медицинской генетике в профильных ВУЗах и НИИ.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы, используемые в работе, главы с собственными экспериментальными и расчетными результатами, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа представлена на 265 страницах машинописного текста, включает 36 таблиц и 43 рисунков, а также Приложение А, включающее 16 таблиц и 18 рисунков. Список литературы содержит 268 источников, из которых 43 отечественных и 225 иностранных.

В разделе «Введение» описана степень разработанности темы диссертационной работы и ее актуальность, изложены поставленные перед исследователем цель и задачи, указан личный вклад автора, приведены данные о публикациях по теме работы и апробации.

В разделе «Обзор литературы» автор предоставляет данные о современной диагностике наследственных болезней обмена веществ, о применении для этих целей метолов тандемной масспектрометрии, кратко приводит информацию о

текущей ситуации с референсными значениями диагностических маркеров для детской популяции.

В разделе «Материалы и методы» автор подробно и последовательно описывает применённые методы, описаны критерии включения в исследование, статистические методы.

Раздел «Результаты» состоит из шести подразделов, включающих описание результатов анализа для четырех групп заболеваний в отдельности, анализ диагностической значимости полученных результатов и описание включения методов масспектрометрии в алгоритмы диагностики НБО.

Раздел «Обсуждение» содержит информацию о сравнении полученных результатов с ранее имеющимися данными в отечественной и зарубежной литературе.

В «Заключении» Автором подводиться итог работы. К сожалению, в начале этой Главы уделяется внимание неактуальным Постановлениям и Стратегии.

Завершают работу «Выводы», которые слегка перегружены и содержат избыточную информацию, но соответствуют поставленной цели и задачам работы и основываются на полученных результатах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы значимы как с позиции развития теоретических знаний о референсных интервалах НБО, так и с точки зрения совершенствования подходов в диагностике этих заболеваний.

Практические рекомендации, составленные по результатам проведенного исследования, внедрены в лабораторию молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика обособленном структурном подразделении ФГБУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую лабораторию Федерального центра неонатального скрининга на наследственные

болезни ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в Центр внедрения инновационных и фармацевтических технологий ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в Российскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в научно-лабораторный комплекс ООО «Лаборатория хроматографических систем».

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По итогам работы опубликовано 56 научных трудов, 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.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Мамедова И.С. полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты.

Общие вопросы и замечания по работе

В целом по структуре и содержанию диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Однако имеются некоторые вопросы и небольшие замечания:

Замечания:

1) В работе не приведено решение Этического комитета, разрешающее исследование.
2) Генетическая номенклатура не везде приведена корректно.
3) Некоторые должности и названия приведены устаревшими (например, «МГНЦ РАМН»)
4) Нет сведений о конкретных результатах молекулярно-генетического исследования найденных находок у пациентов с НБО. Разнообразие генетических «дефектов» может определять разные интервалы биохимических маркеров, что было бы интересно обсудить.

Вопросы:

5) На сколько разработанные в ходе исследования на определенным масспектрометре РИ можно использовать для других приборов?
6) Используются ли приведенные алгоритмы в расширенном неонатальном скрининге на 36 заболеваний? Если да, то где?

Указанные в отзыве вопросы и замечания не снижают научной значимости диссертационного исследования. Необходимо также подчеркнуть, что рассматриваемая диссертационная работа является самостоятельным, интересным и завершенным научным исследованием.

Заключение

Диссертационная работа Мамедова Ильгара Салех оглы на тему: «Хромато-масс-спектрометрическая диагностика наследственных болезней метаболизма у детей», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития лабораторной диагностики.

Диссертационная работа Мамедова И.С. на тему «Хромато-масс-спектрометрическая диагностика наследственных болезней метаболизма у детей» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции с изменениями, утвержденными

Постановлением Правительства РФ от 16.10.2024 г. N 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика..

Официальный оппонент:

заведующий Отделом геномной медицины им. В. С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»)

доктор биологических наук (специальность 03.02.07 — генетика),

_____ Глотов Андрей Сергеевич

Сведения об учреждении, где работает оппонент:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»)

199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д.3

Тел.: +7 (812) 328-98-43

E-mail.: iagmail@ott.ru

Сайт организации: https://ott.ru/

Личную подпись д.б.н. Глотова А.С.. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»)

к.м.н. _____Коптеева Екатерина Вадимовна

24.03.2025