

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.В. ЛОПАТИН

«18» 03 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) о научно-практической ценности диссертации Мамедова Ильгара Салех оглы 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

Актуальность темы исследования

Индивидуальная патогенетическая картина нарушений обмена аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, пуринов и пиримидинов осложнена тем, что отдельные клинические признаки в различных сочетаниях и в различной степени выраженности, могут проявляться при разных типах наследственного нарушения обмена. В результате, несмотря на значительные достижения молекулярно-генетической диагностики, высокотехнологичные методы хроматографического анализа необходимы для выявления биохимического фенотипа пациентов с соответствующими заболеваниями. Современные методы жидкостной/газовой хроматографии с тандемной масс-

спектрометрией позволяют быстро и специфично выявлять врожденные болезни обмена по содержанию биохимических маркеров в крови и моче.

В связи с вышесказанным чрезвычайно актуальными являются: выявление 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 также и для массового скрининга.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России

Рассчитанные новые референсные диапазоны диагностических маркеров наследственных болезней обмена у детей увеличивают диагностические возможности. Показано, что хромато-масс-спектрометрический анализ наследственных болезней обмена может успешно использован в программах по изучению патогенеза наследственных нарушений обмена. Он может применяться широко как для диагностики нарушений обмена у детей различных возрастных групп, так и в рамках неонатального скрининга.

В настоящее время в Российской Федерации действует программа Расширенного неонатального скрининга (с 01.2022) на выявление наследственных болезней обмена, основной применяемый метод диагностики в рамках программы, метод хромато-масс-спектрометрии. Полученные в настоящей работе данные о РИ и новых диапазонах патологических концентраций были опубликованы в наших статьях и использованы в диагностике, а также при составлении программы этого скрининга на различные виды нарушений обмена. Полученные в работе результаты могут учитываться при разработке индивидуальных диагностических процедур в различных лабораториях Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в комплексном лабораторном исследовании 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.

Разработаны научные обоснования для алгоритмов диагностики наследственных болезней обмена аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК и пуринов, и пиримидинов. Определена более высокая диагностическая эффективность применяемых алгоритмов по сравнению с существующими.

Впервые для детской популяции в нашей стране разработан диагностический алгоритм выявления нарушений обмена нуклеотидов с помощью определения концентраций пуриновых и пиримидиновых оснований в моче пациентов методом тандемной хромато-масс-спектрометрии.

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

Научные положения и практические рекомендации основаны на изучении и анализе достаточного объема клинического материала. Обследовано 695 пациентов с момента рождения до 18 лет, из которых 157 – с клинической картиной, характерной для врожденных метаболических заболеваний, 95 – практически здоровых детей, вошедших в контрольную группу, и 443 – практически здоровых детей для расчета РИ.

Оценены лабораторные показатели спектров аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК, пуринов и пиримидинов в пятнах крови, плазме крови и моче у 695 детей.

Для установления РИ были использованы результаты анализа 443 практически здоровых детей разных возрастных групп. В исследовании принимали участие дети, проживающие в Московском регионе и Европейской части России. Стационарное наблюдение за пациентами проводилось врачами-генетиками соответствующих учреждений.

Автором использованы современные методы статистического анализа. Для оценки различий между возрастными группами использовался непараметрический метод сравнения множества независимых групп – *метод Краскела-Уоллиса*. Сравнение средних значений проводилось методом непараметрической статистики с использованием *критерия Манна-Уитни*. Для доказательства диагностической значимости рассчитана чувствительность и специфичность с использованием *метода построения ROC-кривых* (receiver operating characteristic) (MedCalc Software). Также использовался иерархический кластерный анализ и тепловые карты на основе корреляции по Спирмену.

Корреляционный анализ проводился с помощью языка программирования *R*. Также проводилось сравнение значений медиан с интерквартильными диапазонами. Расчеты проводились с помощью статистических программ. Результаты исследований, приведенные в диссертации, полностью соответствуют объему выполненных исследований.

Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенного исследования.

Значимость результатов работы для науки и практики

Рассчитанные новые референсные диапазоны диагностических маркеров наследственных болезней обмена у детей увеличивают диагностические возможности. Показано, что хромато-масс-спектрометрический анализ наследственных болезней обмена может быть успешно использован в программах по изучению патогенеза наследственных нарушений обмена. Он может применяться широко как для диагностики нарушений обмена у детей различных возрастных групп, так и в рамках неонатального скрининга.

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. Новые алгоритмы лабораторной диагностики, представленные в данной работе, позволяют эффективно выявлять патологию и проводить дифференциальную диагностику наследственных заболеваний, в связи с чем могут быть рекомендованы к использованию в диагностике и дифференциальной диагностике наследственных заболеваний у детей в клинических и лабораторных подразделениях ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, ФГБУ ГНЦ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Российской детской клинической больницы – обособленного подразделения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2. Созданные панели биохимических показателей по сравнению с существующими диагностическими алгоритмами многократно увеличивают быстроту и достоверность диагностики, что при соответствующем научно-клиническом обосновании может быть введено в соответствующие клинические рекомендации.

3. Установленные референсные интервалы диагностических маркеров (аминокислот, ацилкарнитинов, органических кислот, ОДЦЖК, пуринов и пиримидинов) наследственных нарушений обмена могут использоваться в научно-клинической работе при обосновании новых диагностических алгоритмов у детей.

4. Полученные в диссертации результаты могут быть использованы при подготовке учебных изданий, образовательных программ высшего и дополнительного образования, могут использоваться при подготовке ординаторов по специальности Клиническая лабораторная диагностика, аспирантов по направлению подготовки 3.3 Медико-биологические науки, профилю «Клиническая лабораторная диагностика».

Замечания

При ознакомлении с рассматриваемой диссертационной работой возник ряд замечаний и вопрос:

1) создается впечатление перегруженности данными, что является следствием недостатка их структурирования;

2) на рисунках 7 и 8 не представлены количественные данные по чувствительности (представлены только в описании к рисунку);

3) в ряде выводов по диссертации хотелось бы видеть больше количественных данных;

4) работа имеет очевидное практическое значение, нужно более развернуто прописать практические рекомендации внедрения результатов работы в практическое здравоохранение.

Однако, высказанные замечания не носят принципиального характера и несколько не умаляют большого научно-практического значения работы и ее актуальности.

В продолжении дискуссии хотелось бы получить ответ на вопрос:

Какую роль в диагностических алгоритмах Вы отводите молекулярно-генетическому анализу?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 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 присуждения 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения (протокол № 3 от «17» марта 2025 г.).

Заведующий лабораторией фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент



Дмитрий Сергеевич Блинов

Адрес: г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

телефон: (495) 287-65-70;

электронная почта: info@dgoi.ru

*Подпись Блинова Д.С. заверяю,
специалист по кадрам Блинова Е.В.*

