

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Чурюмовой Юлии Александровны на тему
«Высокопроизводительное секвенирование в неонатальном скрининге
моногенных наследственных болезней обмена»**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
(3.3.8. –Клиническая лабораторная диагностика)**

Наследственные болезни обмена (НБО), заболевания с генетическими расстройствами, в настоящее время насчитывают более 500 разновидностей и проявляются довольно часто в неонатальном периоде, что является наиболее распространенной причиной смерти на первом году жизни. Поздняя диагностика метаболических нарушений при НБО приводит к необратимой умственной отсталости, неврологическим нарушениям, инвалидности и даже смерти. Актуально проводить массовый скрининг новорожденных с целью профилактики, направленной на раннее выявление наследственных болезней обмена. В России с 2006 года неонатальный скрининг проводится в рамках приоритетного проекта «Здоровье» только по 5-ти наследственным заболеваниям, а с 1 января 2023 года проводится исследование 36-ти заболеваний методом тандемной масс-спектрометрии биохимических маркеров. Однако биохимический скрининг характеризуется низкими значениями положительной прогностической ценности, что обуславливает высокий процент ложноположительных результатов. В настоящее время в России не регламентированы единые алгоритмы проведения подтверждающих лабораторных тестов в рамках программ неонатального скрининга. Клинические рекомендации для отдельных заболеваний при обследовании конкретных пациентов не могут быть использованы в программах массового скрининга. Отсутствуют четкие рекомендации по проведению подтверждающих тестов и маршрутизации пациентов с положительными результатами неонатального скрининга, что затягивает постановку диагноза и откладывает лечение. Эти факторы указывают на необходимость разработки и внедрения более специфических тестов для получения положительного результата.

Так как почти все заболевания, включенные в программу неонатального скрининга, являются моногенными и гены, ответственные за их развитие, хорошо изучены, создается возможность использования геномного секвенирования для популяционного скрининга, в том числе и неонатального. С учетом этого были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования:

Разработать и оценить эффективность алгоритма неонатального скрининга моногенных наследственных болезней обмена: муковисцидоза, фенилкетонурии и галактоземии с использованием технологии

высокопроизводительного секвенирования (NGS) в популяции новорожденных в г. Санкт-Петербург.

На основании анализа научных публикаций и результатов ранее проведенных исследований были сформулированы задачи исследования :

1. Оценить диагностическую информативность лабораторных тестов, используемых для неонатального скрининга муковисцидоза, фенилкетонурии и галактоземии в рамках использования стандартного алгоритма.
2. Определить оптимальные пороговые значения показателей иммунореактивного трипсиногена (ИРТ1, ИРТ2) в точках принятия решений на основе ретроспективных данных неонатального скрининга на муковисцидоз.
3. Разработать алгоритм неонатального скрининга с включением NGS секвенирования в качестве теста второго уровня и сравнить его эффективность с существующим.
4. Определить значение NGS секвенирования для выявления генетических вариантов, обуславливающих развитие «мягких» форм моногенных наследственных заболеваний.

Поставленные задачи соответствуют научной новизне и теоретической значимости работы.

Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале (196217 новорожденных) произведена оценка эффективности программы неонатального скрининга на муковисцидоз, фенилкетонурию и галактоземию, проводимых по схеме двухкратного определения соответствующих биохимических маркеров (ИРТ1/ИРТ2, ФА1/ФА2, ГАО1/ГАО2). Кроме того проведено исследование мутаций в генах CFTR, PAH и GALT методом высокопроизводительного секвенирования. Также обоснована необходимость проведения подтверждающей молекулярно-генетической диагностики исследуемых моногенных заболеваний на третьем этапе скрининга новорожденных с целью ранней диагностики и своевременного начала лечебно-профилактических мероприятий. Предложен и апробирован новый методологический подход для проведения неонатального скрининга наследственных болезней обмена с применением NGS секвенирования.

На основании проведенного исследования автором предложен научно-обоснованный алгоритм диагностики с применением методов расширенного геномного тестирования, позволяющий верифицировать диагноз наследственного заболевания после проведения скрининговых исследований. Получена возможность выявления больных муковисцидозом с генотипами, включающими редкие мутации. Представлены доказательства возможности идентификации гетерозиготных носителей патологических мутаций, не проявляющихся клинически, но дающих высокий риск развития заболевания в последующих поколениях, что позволяет повысить эффективность медико-генетического консультирования.

Для реализации поставленной цели исследования проведено проспективное исследование. На первом этапе 196217 детям, родившимся с 01.01.2015 г. по 01.01.2018 г., проведены лабораторные тесты в рамках существующего стандартного алгоритма скрининга по авторской схеме. На втором этапе по результатам скринингового тестирования было выделено 858 новорожденных с положительными результатами для дальнейшего анализа данных. Материалом для биохимических методов исследования служила капиллярная кровь, взятая в родильном доме из пятки новорожденного. Комплексное ретроспективно-проспективное исследование образцов крови пациентов проводилось в лаборатории СПбГКУЗ «Медико-генетический центр». Лабораторные исследования выполнялись в соответствии с правилами проведения контроля качества.

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, достаточным количеством проведенных исследований и адекватным статистическим анализом полученных данных.

Обработка полученных данных производилась с использованием современных методов и программ статистической обработки, в том числе применяемым к big data.

Автореферат содержит общую характеристику работы, сведения о новизне, теоретической и практической значимости, положения, основные результаты, выводы исследования и практические рекомендации.

Материалы научного исследования изложены в 13 научных публикациях, включая 3 статьи в рецензируемых научных изданиях по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), в программах обучения кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова и внедрены в практику работы СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)».

Вывод: замечаний по оформлению и представлению основных результатов исследования в автореферате нет. Рецензируемая работа представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача, имеющая важное значение для проведения клинко-лабораторной диагностики у новорожденных с наследственными болезнями обмена и повышения эффективности медико-генетического консультирования данной категории пациентов.

Автореферат и диссертационная работа соответствуют требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, а Чурюмова Юлия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8.– Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв подготовлен Марченко Татьяной Андреевной, главным научным сотрудником 4 НИЦ ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), доктором медицинских наук, профессором.

Главный научный сотрудник
4 научно-исследовательского центра
ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт по проблемам гражданской обороны
и чрезвычайных ситуаций МЧС России»
(Федеральный центр науки и высоких технологий),
Доктор медицинских наук, профессор
Марченко Татьяна Андреевна
«15» ноября 2023 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Т.А. Марченко заверяю
Начальник отдела кадров
ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ) «Всероссийский
научно-исследовательский институт по
проблемам гражданской обороны и
чрезвычайных ситуаций МЧС России
(федеральный центр науки и высоких
технологий)»
Чернякова А.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России (ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ))
121352 Российская Федерация г. Москва, ул. Давыдовская, д. 7
Тел. +7 (495) 287-73-05
e-mail: vniigochs@vniigochs.ru