

«Утверждаю»

Врио директора Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр»,
доктор медицинских наук
Куцев Сергей Иванович



«14» сентября 2015 года

ВЫПИСКА

**из протокола предварительного рассмотрения экспертной
комиссией работы № 20**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр»**

от 14 сентября 2015 года

**Председатель – академик РАН, доктор биологических наук,
профессор, научный руководитель Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный
центр» Гинтер Е.К.**

**Секретарь – кандидат медицинских наук, ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр» Смирнихина С.А.**

На заседании присутствовали следующие сотрудники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр: академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К.; д.м.н. Ижевская В.Л.; проф. д.м.н. Зинченко Р.А.; д.м.н. Куцев С.И.; д.м.н. Захарова Е.Ю.; д.м.н. Руденская Г.Е.; д.б.н. Петрова Н.В.; к.м.н. Блинец Е.А.; к.м.н. Вассерман Н.Н.; к.м.н. Лавров А.В.; к.м.н. Смирнихина С.А.; к.м.н. Милованова Н.В.; к.м.н. Чаушева А.И.; к.б.н. Байдакова Г.В.; к.б.н. Хаят С.Ш.; к.б.н. Катосова Л.Д.; к.б.н. Ершова Е.С.; к.б.н. Скоблов М.Ю.; Проскурина Е.А.; Куркина М.В.; Жегло Д.Г.; Каменец Е.А.; Крылова Т.Д.; Адильгереева Э.П.; Васильева Т.А.

Всего присутствовали 25 человек, среди них 1 академик РАН, 5 докторов медицинских наук, 2 доктор биологических наук, 6 кандидатов медицинских наук, 5 кандидатов биологических наук, в том числе 5 членов Диссертационного совета Д 001.016.01.

Повестка дня: предварительное рассмотрение экспертной комиссией диссертационной работы соискателя ученой степени кандидата биологических наук Прошляковой Татьяны Юрьевны на тему: «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Работа выполнена в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Научный руководитель/консультант: Захарова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, основное место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ.

С докладом о результатах диссертационного исследования, иллюстрированным слайдами, выступил соискатель Прошлякова Татьяна Юрьевна.

По докладу было задано 14 вопросов, на которые автор дал исчерпывающие ответы. В прениях выступили: д.м.н. Ижевская В.Л., проф. д.м.н. Зинченко Р.А., д.м.н. Куцев С.И., д.м.н. Руденская Г.Е., к.м.н. Лавров А.В., к.б.н. Скоблов М.Ю., отметившие актуальность рассматриваемой проблемы, научную новизну, практическую важность и соответствующий запрашиваемой степени научный уровень работы, а также соответствие диссертационной работы специальности 03.02.07 – Генетика.

В результате обмена мнениями совместное заседание подразделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» пришло к следующему **заключению**:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Диссертация «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных» выполнена в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

В 2011 году Прошлякова Татьяна Юрьевна окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «генетика». После окончания университета, в октябре 2011 года поступила в аспирантуру в лабораторию наследственных болезней обмена веществ (НБО) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

В период подготовки диссертации соискатель Прошлякова Татьяна Юрьевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр» в должности аспиранта (приказ №88-л от 03.10.2011), а с 1.10.2014г. в должности научного сотрудника лаборатории наследственных болезней обмена веществ.

Удостоверение №7/14 выдано 22 сентября 2014г. Федеральным государственным бюджетным учреждением «МГНЦ» РАМН о сдаче кандидатского экзамена по специальности «Генетика» 10 июня 2014 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «МГНЦ» РАМН, о сдаче кандидатского экзамена по специальности «История и философия науки» 19 октября 2012г. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования

"Российский университет дружбы народов", о сдаче кандидатского экзамена по специальности «Иностранный язык» – английский язык 27 ноября 2012 г. в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Прошляковой Т.Ю. «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных» посвящена изучению частоты и спектра мутаций при болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных и оценке информативности биохимического маркера активности хитотриозидазы в диагностике заболевания.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Ниманна-Пика тип С (НПС) – уникальное наследственное заболевание нервной системы из группы ЛБН. Частота НПС по данным литературы составляет 1:100000 - 1:120000 живорожденных. Болезнь НПС генетически гетерогенна и обусловлена мутациями в двух генах: *NPC1* или *NPC2*. В отличие от многих других ЛБН эти гены кодируют белки, не относящиеся к ферментам, а отвечающие за внутриклеточное распределение липидов. Мутации в гене *NPC1* встречаются примерно в 95%, в гене *NPC2* – в 5% случаев заболевания. В гене *NPC1* описано более 390 мутаций, большинство из которых являются уникальными для каждой семьи. При этом в разных популяциях может наблюдаться своя специфика частоты и характера мутаций генов, что находит отражение в проявлениях клинического течения. Поэтому актуальным является изучение особенностей спектра и частот мутаций у российских больных для эффективной организации генетического тестирования и профилактики этого тяжелого наследственного заболевания.

Болезнь характеризуется накоплением липидов за счет нарушения метаболизма холестерина, что в свою очередь приводит к

преимущественному поражению нервной системы, а также печени, селезенки и легких. Вероятно, что частота заболевания, особенно в ранний детский период, остается недооцененной, поскольку проявления болезни крайне неспецифичны и пока не существует простого и малоинвазивного скрининг-теста для проведения обследований большого числа больных с подозрением на данное заболевание. Поиск биохимических маркеров НПС, позволяющих диагностировать его на ранних стадиях, является крайне актуальной задачей, поскольку для лечения заболевания разработан препарат, применение которого позволяет значительно снизить проявления неврологических симптомов.

Клиническая диагностика НПС представляет большие трудности в силу разнообразия клинических симптомов, их крайней неспецифичности, поэтому важным представляется создание клинических и лабораторных алгоритмов, позволяющих оптимизировать диагностический поиск.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ СОИСКАТЕЛЯ В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ, ИЗЛОЖЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Определение направления диссертационной работы, цели и задач исследования, а также оценка результатов проводились автором совместно с научным руководителем д.м.н. Захаровой Е. Ю. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации и лично написана рукопись данной работы.

Основная часть экспериментальной работы: клинико-генеалогический анализ пациентов с подозрением на заболевание; выполнение и анализ результатов молекулярно-генетической диагностики для пациентов; разработка алгоритма и осуществление исследования по оптимизации дальнейшей диагностики выполнены автором самостоятельно.

Определение активности хитотриозидазы в плазме крови осуществлено совместно с сотрудниками лаборатории наследственных болезней обмена веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Сбор клинических данных выполнен совместно с научно-консультативным и поликлиническим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», с психоневрологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, с Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр здоровья детей» и с Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр неврологии». Суммарно личный вклад автора составляет более 80%.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Достоверность полученных в ходе исследования результатов подтверждена лабораторными биохимическими и молекулярно-генетическими методами и объем анализируемой выборки. Результаты исследования соответствуют данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе. Проведенный статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Изложенные в диссертационном исследовании положения, выводы и рекомендации являются достоверными.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Впервые на репрезентативной выборке российских больных проведено молекулярно-генетическое исследование и охарактеризованы спектр и частоты мутаций в генах *NPC1* и *NPC2* при болезни Ниманна-Пика тип С, выявлены ранее не описанные мутации. В группе из 148 пациентов с неврологическими нарушениями, сформированной на основании международной шкалы вероятности данного заболевания, определена доля пациентов с подтвержденным диагнозом болезнь Ниманна-Пика тип С, которая составила 8,1%.

На основании полученных в исследовании результатов подтвержден диагноз 12 пациентам, многим из которых уже назначена специфическая субстрат-редуцирующая терапия препаратом Миглустат (Завеска). Выявлены

ранее не описанные мутации и пополнена база данных по мутациям. Благодаря данному исследованию многие врачи впервые услышали о болезни Ниманна-Пика тип С, и активно сотрудничали с целью выявления заболевания у пациентов.

Впервые проведен анализ информативности биохимического маркера хитотриозидазы и сравнительная характеристика биохимических особенностей болезни Ниманна-Пика тип С и других лизосомных болезней накопления.

В результате комплексной оценки полученных в ходе работы молекулярно-генетических и биохимических данных составлен алгоритм дифференциальной диагностики болезни Ниманна-Пика тип С, позволяющий ускорить выявление больных. Разработанные лабораторные методики могут применяться в молекулярно-диагностических лабораториях, специализирующихся на наследственных заболеваниях.

ЦЕННОСТЬ НАУЧНЫХ РАБОТ СОИСКАТЕЛЯ

Проведенное исследование позволило идентифицировать мутации в генах *NPC1* и *NPC2* и подтвердить диагноз у 12 пациентов. Кроме того, в рамках диссертационного исследования Прошляковой Т.Ю. выявлены 7 ранее не описанных мутаций, для которых подтверждена их патогенность. Для одной выявленной замены проведен анализ популяционной частоты, результаты исследования позволили доказать полиморфность данного варианта.

Большое внимание в исследовании уделялось биохимическому методу диагностики – измерению активности хитотриозидазы в плазме крови пациентов с установленным диагнозом Ниманна-Пика тип С и другими лизосомными болезнями накопления. Результаты вносят вклад в поиск чувствительного и специфичного биохимического маркера заболевания для ускорения диагностики болезни Ниманна-Пика тип С.

Полученные результаты могут использоваться как платформа для дальнейших исследований по поиску больных с болезнью Ниманна-Пика тип С и для усовершенствования методов биохимической диагностики.

**СПЕЦИАЛЬНОСТЬ, КОТОРОЙ СООТВЕТСТВУЕТ
ДИССЕРТАЦИЯ**

Диссертационная работа «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных» представленная к защите по специальности 03.02.07 – генетика (биологические науки), и соответствует формуле специальности, охватывающей проблемы изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях в области «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни».

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ В РАБОТАХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ

По теме и материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ: 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК МОН РФ, и 5 тезисов, 3 из которых напечатаны в иностранном журнале. Результаты диссертационного исследования «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных» Прошляковой Т.Ю. полностью отражены в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Прошлякова Т.Ю., Руденская Г.Е. Клинико-генетические особенности болезни Ниманна–Пика, тип С. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №12. – С. 60-65.
2. Ключников С.А., Михайлова С.В., Дегтярева А.В., Куцев С.И., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю., Иллариошкин С.Н., Прошлякова Т.Ю., Ахадова Л.Я. Клинические рекомендации по

диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С. // Медицинская генетика. – 2015. – №7. – С.37-51.

3. Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Букина Т.М., Михайлова С.В., Ильина Е.С., Руденская Г.Е., Ключников С.А., Малахова В.А., Захарова Е.Ю. Биохимические маркеры при болезни Ниманна-Пика тип С. // Медицинская генетика. –2015. – №8. – С.3-6.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты, отражающие основные этапы диссертационной работы, представлены в виде стендовых сообщений и тезисов на ежегодной конференции по изучению врожденных нарушений обмена веществ (Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM) в 2014 и 2015 годах. В виде стендового сообщения на 2-м Панславянском Конгрессе детских неврологов (Pan-Slavic Congress of Child Neurology) в 2014 году. В виде устного доклада и тезисов на конференции "VII съезд Российского общества медицинских генетиков" в 2015 году. В виде тезисов на XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в 2015 году.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты диссертационной работы и алгоритм диагностики внедрены в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» и применяются в нескольких специализированных молекулярно-генетических лабораториях.

Результаты работы использованы при подготовке методических рекомендаций и клинических протоколов в разделах, посвященных лабораторной диагностике болезни Ниманна-Пика тип С и других лизосомных болезней накопления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертационная работа Прошляковой Татьяны Юрьевны на тему: «Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика

болезни Ниманна-Пика тип С у российских больных» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей большое значение для практического применения в медицинской генетике, а также расширяющей научные знания о редком орфанном заболевании.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Экспертная комиссия единогласно решила рекомендовать представляемую диссертацию Прошляковой Т.Ю. к официальной защите на Диссертационном Совете Д 001.016.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр» по специальности 03.02.07 – Генетика (биологические науки) без повторного обсуждения.

Председатель Экспертной комиссии
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,
Академик РАН, д.б.н., профессор



Гинтер Е.К.

Секретарь Экспертной комиссии
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,
Кандидат медицинских наук

Смирнихина С.А.