

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Ольхович Н. В.

«Молекулярно-генетичні основи формування біохімічного фенотипу лізосомних хвороб накопичення», представленої на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика

Актуальність. Науковий напрямок, обраний дисертантом охоплює два важливих аспекти медичної генетики як дисципліни: **фундаментальний**, оскільки присвячений дослідженню молекулярно-генетичних механізмів формування і перебігу Лізосомних хвороб накопичення і **прикладний** – оскільки великий обсяг напрацювань автора направлений на розширення можливостей ранньої диференційної діагностики цієї групи захворювань, а також на підвищення ступеню коректної інтерпретації результатів генетичного аналізу, що в кінцевому результаті сприяє індивідуалізації терапевтичних програм лікування і підвищенню ефективності лікувальних заходів.

Насьогодні, в галузі дослідження генетичних основ формування лізосомних хвороб накопичення досить повно описано первинний біохімічний та генетичний дефект, встановлено взаємозв'язок природи структурних і функціональних змін детермінуючого гена з характером метаболічних порушень, описані певні механізми класичного впливу нуль-мутацій на біохімічний фенотип, розроблені терапевтичні підходи для корегування метаболічних порушень застосуванням ферментозамісної шаперонної, або субстрат-редукційної терапії. Але не зважаючи на певні успіхи в дослідженні біологічних механізмів формування і перебігу даної патології, ціла низка питань лишається невирішеною, зокрема недостатньо зосереджена увага на вивченні механізмів і шляхів впливу функціональних змін детермінуючого гена на характер метаболічних порушень з урахуванням факторів генетичної схильності до патологічного процесу і характеру біохімічної та клітинної

відповіді на накопичення недеградованих метаболітів, в контексті оцінки впливу генетичних первинних (детермінуючих) та вторинних (модифікуючих) факторів на реалізацію фенотипу захворювання.

Саме цим питанням і присвячений науковий напрямок, обраний дисертантом для дослідження, який безумовно є актуальним і перспективним не тільки в контексті отримання нових наукових надбань, але і з позицій підвищення рівня генетичної діагностики даної патології в Україні.

Хочу зазначити, що методологічно дисертаційна робота побудована досконало як за дизайном і за методами досліджень, так і за спектром генетичних і біохімічних показників.

Наукова новизна. На підставі дослідження частоти та спектру первинних і вторинних генетичних дефектів, а також визначення частоти поліморфних варіантів генів, які впливають на індивідуальний біохімічний фенотип особи при різних ЛХН, визначена роль поліморфізму генів, асоційованих з псевдодефіцитом лізосомних ферментів і запропонована концепція патогенетичних механізмів біохімічної та клітинної відповіді на внутрішньолізосомне накопичення недеградованих метаболітів.

Запропонована автором концепція первинних та вторинних факторів патогенезу хвороби Гоше дає уяву про внесок генетичної і біохімічної компоненти в формування і прогресію захворювання.

Враховуючі, що більшість факторів генетичної діагностики корелюють один з одним, перспективним є розробка алгоритму мультिवаріантного аналізу, який дозволяє окреслити оптимальний спектр генетико-діагностичного дослідження хворого при довгостроковому моніторингу і сприяє корекції рішень щодо призначення або зміни підходів до лікування на підставі ранньої та точної комплексної діагностики первинних етіологічних факторів захворювання та чинників розвитку вторинних патологічних процесів у конкретного пацієнта, що і складає **практичну значимість** даної роботи. Окремо слід зазначити перспективність цих досліджень для популяції в цілому, оскільки

