ОТЗЫВ

официального оппонента **Жилиной Светланы Сергеевны** на диссертационную работу Адян Тагуи Аветиковны на тему «Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса», представленной к защите в Диссертационный совет Д 001.016.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждения «Медико-генетический научный центр» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – «Генетика» и 14.01.11 – «Нервные болезни».

Актуальность темы. Диссертация Адян Т.А. посвящена клинико-молекулярно-генетическому исследованию трех основных генетических вариантов мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса (МД ЭД) у 104 пациентов. Актуальность исследования не вызывает сомнения, поскольку, разработка эффективного алгоритма молекулярно-генетической диагностики МД ЭД оптимизирует использование дорогостоящих молекулярно-генетических методов, а уточнение клинических диагностических критериев поможет врачам поставить диагноз и определить тип наследования МД ЭД в конкретной семье. Схожая клиническая картина различных генетических вариантов заболевания и большие размеры соответствующих генов затрудняют процесс медико-генетического консультирования и диагностический поиск патогенной мутации при МД ЭД. Установление точной генетической формы в семье необходимо не только для прогноза потомства, но и раннего, доклинического выявления у родственников пробанда МД с жизнеугрожающей аритмией с целью своевременного лечения кардиомиопатии и предупреждения ее фатальных осложнений. Учитывая , что комплексных исследований больших групп пациентов с диагнозом МД ЭД, включающих клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ, в России не проводились, не был разработан алгоритм

молекулярно-генетической диагностики, МД ЭД требует дальнейшего изучения.

Научная новизна и практическая значимость. Автором впервые проведен клинический и молекулярно-генетический анализ большой выборки больных с МД ЭД, проживающих в различных регионах Российской Федерации. Впервые определены доли трех протестированных генетических вариантов в структуре МД ЭД и определен спектр мутаций в генах, ответственных за их возникновение. Показано, что данные генетические варианты составляют около 38,5% всех случаев заболевания МД ЭД, при этом 16,3% составляет МД ЭД1, 21,2% – МД ЭД2 и 1% – МД ЭД6. На основании полученных данных предложен наиболее оптимальный вариант исследования проанализированных генов (методом прямого автоматического секвенирования),что позволяет охватить практически весь спектр мутаций в указанных генах.

Связь диссертации с планом научных исследований. Диссертационная работа выполнялась по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» и соответствует тематике научных работ лаборатории ДНК диагностики и научно-консультативного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 242 источника, в том числе 221 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 32 рисунками.

Содержание работы. Во введении автор убедительно обосновал актуальность решаемой проблемы и четко сформулировал цель исследования и задачи исследования.

В главе, посвященной обзору литературы, на основе анализа, главным образом, зарубежных работ, представлены клинико-генетические характеристики всех семи генетических вариантов МД ЭД, что свидетельствуют о широкой эрудиции автора и его знакомстве с современными направлениями научных исследований в данной области. Однако, на мой взгляд, обзор излишне обширен и по объему занимает половину всего объема диссертации.

Во второй главе приведена подробная клиническая характеристика исследованной выборки больных и используемых методов ДНК-анализа. Значительный объем анализируемой выборки, состоящий из 104 пробандов и 10 их больных и 14 здоровых родственников, позволил автору сформировать достаточные для сравнительного анализа группы больных и применить стандартные методы статистической обработки результатов. Однако нет данных о том, кто занимался «многолетними» исследованиями динамики состояния пациентов, включая нарастающий двигательный дефицит и прогрессирующую патологию сердца.

Результаты собственных исследований и их обсуждение подробно изложены в третьей главе диссертации. Сравнительный анализ групп больных с МД ЭД1 и МД ЭД2 по 17 клиническим признакам и одному биохимическому показателю (уровень активности фермента креатинфосфокиназы) показал отсутствие специфического симптомокомплекса, позволяющего проводить дифференциацию исследованных генетических вариантов только на клиническом уровне. Это обусловило необходимость разработки алгоритма диагностики этих генетических вариантов только на основании данных молекулярно-генетического анализа.

Полученные результаты имеют практическую значимость, так как на их основе автором предложен алгоритм молекулярно-генетической диагностики МД ЭД, позволяющий значительно снизить экономические и временные затраты на проведение ДНК анализа и увеличить информативность как процесса ДНК-диагностики, так и медико-генетического консультиро-

вания. Полученные результаты могут быть использованы в практической работе врачей-генетиков, неврологов, кардиологов, занимающихся диагностикой нервно-мышечных заболеваний и медико-генетическим консультированием отягощенных семей.

Выводы корректно формулированы и соответствуют цели поставленным для ее решения задачам исследования

Диссертационная работа написана хорошим русским языком, легко читается и производит весьма приятное впечатление. Логичное построение этапов исследования, большой проанализированный материал, а также соблюдение всех методик исследования обеспечили аргументированность и достоверность выводов и практических рекомендаций.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор непосредственно участвовал в разработке идеи, организации и проведении всех этапов исследования: при формулировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке материалов к публикациям по диссертационной теме и их написание. Основная часть экспериментальной работы – составление выборки 104 больных с предварительным диагнозом МД ЭД, выделение и анализ ДНК из образцов крови пациентов, анализ клинико-генеалогических данных, молекулярно-генетическое тестирование 104 больных и их родственников на наличие мутаций в исследуемых генах – проведена автором самостоятельно. Автором лично разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты работы лично представлены на 10 отечественных и международных конференциях.

Разработанный автором алгоритм внедрён в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетиче-

ский научный центр», также используется врачами различных специальностей из ведущих медицинских учреждений.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Адян Т.А. «Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса» по актуальности исследования, научной новизне результатов и их практической значимости для молекулярной и клинической генетики и неврологии полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК МОН РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Адян Тагуи Аветиковна, заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – «Генетика» и 14.01.11 – «Нервные болезни».

Доцент кафедры неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики Государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ Жилина
кандидат медицинских наук Светлана Сергеевна

Подпись доцента Жилиной С.С. удостоверяю
ученый секретарь ГБОУ ВПО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Максина
доктор биологических наук, профессор Александра Генриховна

21.09.15

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
сайт организации:http://www.rsmu.ru/ , E-mail:rsmu@rsmu.ru
Тел.организации: +7(495) 434-03-29
E-mail оппонента: szhylina@mail.ru