МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» (НИУ «БелГУ»)

НИУ БелГУ
BELGOROD STATE UNIVERSITY (BSU)

Победы ул., д. 85, г. Белгород, 308015; e-mail: info@bsu.edu.ru,
тел.: (4722) 30-12-11, факс 30-10-12, Web: http://www.bsu.edu.ru
ОКПО 02079230, ОГРН 1023101664519, ИНН/КПП 3123035312/312301001

_____ № _____
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной
и инновационной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»
доктор технических наук,
профессор
_____ Константинов И.С.
«01» сентября 2017г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации

Валькова Романа Александровича

на тему «Генетико-эпидемиологическое исследование наследственных заболеваний скелета в Ростовской области», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – Генетика

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Валькова Р.А. посвящена изучению разнообразия, распространенности, груза и клинического полиморфизма наследственных заболеваний скелета (НЗС) у населения Ростовской области (РО).

Врожденная патология скелета в популяциях Российской Федерации встречается с частотой от 47 до 237 случаев на 1000 детского населения и является одной из наиболее распространенных врожденных пороков развития. В структуре инвалидизирующей патологии детей врожденные заболевания и аномалии развития скелета составляют более 30%, с увеличением количества инвалидов в 2,5 раза к четырехлетнему возрасту, в связи с относительно поздней манифестацией и/или прогрессированием многих НЗС. Генетико-эпидемиологические исследования, посвященные изучению груза, разнообразия и распространенности НЗС, их клинической и генетической гетерогенности в зарубежных популяциях не многочисленны и направлены, как правило, на изучения одной или нескольких нозологических форм либо описанию клинических случаев. В связи с чем, сравнительный анализа данных результатов распространенности НЗС, как и другой наследственной патологии зачастую представляется невозможным, что сопряжено с различной методологией исследования, а также количеством и качеством первичного материала. В свою очередь эффективность лечения пациентов с НЗС обусловлена в основном лишь успехами оперативных техник. Вместе с тем, адекватность и оправданность хирургического лечения большинства форм НЗС не всегда оправдана.

Учитывая значительное развитии медицинской генетики и молекулярной биологии в настоящее время изучение НЗС представляется весьма актуальным. В последние годы изучение патогенеза, клинического полиморфизма, генетической гетерогенности, распространенности наследственных заболеваний скелета, разработка методов ранней диагностики (включая молекулярно-генетическую), патогенетического лечения и профилактики приобретают все большее значение. Развитие ортопедической науки в области наследственной патологии предусматривает изучение и применение новейших достижений, как клинической медицины, так и медицинской генетики, а также требует мультидисциплинарного подхода.

До настоящего времени в России широкомасштабные генетико-эпидемиологические исследования по НЗС, позволяющие, в частности, оценить суммарный груз, оценить разнообразие и клинический полиморфизм отдельных нозологических форм не проводились.

Таким образом, актуальность проведения генетико-эпидемиологических исследований с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики в ранее не обследованных популяциях России не вызывает сомнений.

Сформулированные автором задачи исследования в полной мере отражают пути достижения поставленной цели.

Научно-практическая ценность диссертации

Впервые в Ростовской области проведено комплексное генетико-эпидемиологическое обследование пациентов с НЗС. В ходе исследования получены значения отягощенности НЗС (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных) для 12 районов и Ростовской области в целом, отдельно для изолированных и синдромальных форм. Значения груза НЗС в рассматриваемых районах, суммарно составили 11,74±0,49 (1:851 человек) с дифференциацией показателей среди городского и сельского населения. Распространенность НЗС в сельской местности (1:640 человек) более чем в два раза выше, чем в городах и райцентрах (1:1612 человек) Ростовской области. В значениях груза Х-сц. патологии различий по популяциям не выявлено. При анализе взаимосвязи генетической структуры и отягощенности АД и АР НЗС определена значимая и ведущая роль генетического дрейфа и подразделенности в дифференциации популяций Ростовской области по АД и АР НЗС. Установлены статистически значимые корреляции между параметрами груза НЗС и значениями коэффициента случайного инбридинга (F_{st}) и индекса эндогамии для аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм.

Описан спектр нозологических форм НЗС, ранжированный в соответствии с Международной номенклатурой наследственных заболеваний скелета, пересмотра 2015 года, и составил 97 заболеваний. Выявлены особенности территориального распространения различных форм НЗС по отдельным районам в 10 районах области. Показаны генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм наследственных заболеваний скелета.

Проведенный кластерный анализ распространенности изолированных АД и АР НЗС в Ростовской области и ряде ранее изученных популяций европейской час-

ти РФ показал, что Ростовская область по спектру и распространенности изолированных НЗС схожа с русскими популяциями, как по АД, так и по АР генам.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные данные о грузе, распространенности, особенностях территориального распространения, клиническом полиморфизме НЗС позволят осуществлять диспансерное наблюдение и мониторинг за выявленными больными и их семьями. Осуществлять прицельный пренатальный УЗИ скрининг для заболеваний с внутриутробной манифестацией НЗС в отягощенных семьях в случае повторного рождения больного ребенка. Разработанная научная основа и создания реестра НЗС, позволит определять и формировать группы риска (на основании генеалогического анализа) в отягощенных по НЗС семьях, подлежащих медико-генетическому консультированию, тактику клинического и лабораторного обследования, молекулярно-генетической диагностики, осуществлять наблюдение и лечение данной группы пациентов.

Определение отягощенности и нозологического спектра НЗС в Ростовской области позволит оценить необходимый объем медико-генетической и ортопедической помощи в Ростовской области. Полученные данные о накоплении отдельных нозологических форм НЗС по районам и городам РО позволят ориентировать здравоохранение на наличие частых заболеваний в конкретном районе и разработать целенаправленные подходы к диагностике, профилактике и лечению НЗС.

Объем и структура диссертации

Представленная работа оформлена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы.

Во введении полностью раскрыты актуальность проблемы, ее новизна и практическая значимость работы. Литературный обзор выполнен с привлечением достаточного количества литературы, большинство из которой опубликовано за рубежом.

Материалы и методы описаны максимально подробно. Дана полная характеристика населения обследуемого региона, историко-географические предпосылки

формирования населения РО, демографические показатели и национальный состав населения. Использование в исследовании стандартного протокола, разработанного в лаборатории ФГБНУ «МГНЦ», позволило провести сравнительный анализ полученных данных с результатами, полученными в ранее изученных регионах России. Обработка полученных данных проведена с применением различных методов статистического анализа и подтверждает достоверность полученных результатов.

В ходе работы Вальков Р.А. изучил современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, принимал участие в создании базы больных с НЗС, проводил личный осмотр пациентов, составлял медицинские карты на выявленные семьи. В данной работе в результате проведенного генетико-эпидемиологического исследования было выявлено 584 пациента из 391 семьи с НЗС.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, теоретические положения и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Валькова Р.А. могут быть использованы в образовательном процессе медицинских ВУЗов и на кафедрах последипломного образования специалистов в составе циклов по медицинской генетики, педиатрии, травматологии и ортопедии, детской хирургии.

Полученные в диссертационном исследовании данные также могут быть использованы при оптимизации медико-генетической и ортопедической помощи населению и больным НЗС в Ростовской области и на уровне РФ.

Выводы работы четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Автореферат полностью соответствует диссертации и отражает основные этапы работы, результаты и выводы. Полученные результаты наглядно оформлены в виде графиков и таблиц. Обсуждение результатов размещено в соответствующих разделах.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. Промежуточные этапы обсуждались на научных

конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности 03.02.07 – Генетика (медицинские науки).

Заключение

Диссертационная работа Валькова Романа Александровича на тему «Генетико-эпидемиологическое исследование наследственных заболеваний скелета в Ростовской области» является законченной научно-квалификационной работой, выполненная под руководством д.м.н., проф. Зинченко Р.А. и научным консультированием д.м.н., проф. Михайловой Л.К., содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Диссертация и отзыв обсужден на заседании кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол заседания № 1 от «01» сентября 2017 г.

Заведующий кафедрой медико-биологических
дисциплин медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
доктор медицинских наук
(03.02.07 – генетика), профессор Чурносов Михаил Иванович

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, т. (4722) 30-14-03
сайт организации: http:// www.bsu.edu.ru; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Личную подпись Чурносова М.И.
удостоверяю
Документовед управления по развитию персонала и кадровой работе Ткаченко
01 сентября 2017 г.