«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной работе
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

_____ А.Г. Куликов
«___» _____ 2015.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ о научно-практической ценности диссертации Адян Тагуи Аветиковны на тему: «Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика, 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Настоящее исследование посвящено клиническому и молекулярно-генетическому анализу гетерогенной группы наследственных нервно-мышечных заболеваний – мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса (МД ЭД) – относительно редкому заболеванию с особой клинической картиной, включающей триаду типичных клинических симптомов: первичные контрактуры локтевых и голеностопных суставов, медленно прогрессирующую слабость лопаточно-плечевых и тазово-перонеальных мышц, поражение сердца. Своевременная молекулярно-генетическая диагностика данного заболевания крайне важна в связи с характерной особенностью, связанной с патологией сердца, требующей особого практического внимания: жизнеугрожающая аритмогенная кардиомиопатия, которая зачастую является причиной внезапной сердечной смерти у лиц молодого и среднего возраста, являющихся носителями патогенной мутации.

Именно поэтому раннее выявление МД ЭД представляется особенно важным с целью оказания своевременного кардиологического лечения, включающего установку кардиостимулятора или дефибриллятора и др. по показаниям, что может качественно улучшить и увеличить продолжительность жизни больных.

Однако широкий клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность МД ЭД затрудняют процесс медико-генетического консультирования и снижают уровень выявления МД ЭД, чем и обусловлена необходимость разработки алгоритма диагностики МД ЭД.

Все выше сказанное подчеркивает актуальность и востребованность научно-практической задачи, сформулированной в диссертационной работе Адян Т.А. «Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса», направленной на оптимизацию ДНК-диагностики МД ЭД и повышение уровня ее выявляемости. Также, стоит отметить, что на сегодняшний день во всем мире оптимизация помощи больным с наследственной нервно-мышечной патологией имеет большое медико-социальное значение.

Научная и практическая ценность диссертации

Впервые в России собрана уникальная по количеству семей и проведенному клиническому обследованию выборка больных с клиническими признаками МД ЭД, которая хорошо подобрана на основании общепринятых диагностических критериев и включает 104 пробандов из неродственных семей. На данной большой выборке больных проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование: проанализированы гены *EMD*, *LMNA*, *FHL1*, ответственные за три основные генетические формы МД ЭД (типы 1, 2 и 6), установлен вклад этих форм в структуру группы, составивший 38,5%, определен спектр мутаций исследованных генов; впервые в РФ начат анализ гена *FHL1,* а верифицированный случай МД ЭД 6 – единственный в России на данный момент. Проведен подробный клинический анализ молекулярно подтвержденных случаев, описан ряд атипичных случаев,

что расширяет представление о возможных клинических проявлениях МД ЭД. Впервые применен подход поиска генокопий МД ЭД среди других мышечных дистрофий и показана обоснованность и актуальность данного принципа: выявлены случаи аутосомно-рецессивных конечностно-поясных мышечных дистрофий, клинически имитирующие МД ЭД. На основании полученных данных предложен алгоритм молекулярно-генетического исследования МД ЭД.

Диссертация содержит новый подход к достижению важной практической задачи медико-генетического консультирования – быстрой и экономичной диагностики МД ЭД с использованием современных молекулярно-генетических методов.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Учитывая невозможность разграничения различных генетических вариантов МД ЭД лишь на клиническом уровне в связи с отсутствием особого симптомокомплекса (что наглядно показано в проведенной работе), практическое применение предложенного автором алгоритма диагностики МД ЭД приобретает особое значение. Данный алгоритм молекулярно-генетической диагностики МД ЭД позволяет увеличить информативность ДНК-диагностики (так как учитывает не только анализ самих генов МД ЭД, но и генов других мышечных дистрофий, которые могут явиться генокопиями МД ЭД) и существенно повышает уровень выявления МД ЭД. При этом появляется возможность проведения ранней диагностики заболевания с ДНК-верификацией, что в свою очередь немаловажно не только при лечении и профилактике кардиологических осложнений, но и при своевременном выявлении лиц с доклинической стадией болезни в отягощенных семьях, а также гетерозиготных носительниц при Х-сцепленной рецессивной МД ЭД и бессимптомных носителей мутаций при аутосомно-доминантной МД ЭД. Кроме того, установление определенного генетического варианта делает

возможным проведение пренатальной или преимплантационной ДНК-диагностики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей ряда специальностей (генетиков, неврологов, кардиологов, ортопедов, педиатров), лабораторий, проводящих ДНК-диагностику нервно-мышечных и сердечно-сосудистых болезней, а также в процессе первичного и последипломного образования на кафедрах медицинской генетики и неврологии.

Рекомендуется продолжить и развить соответствующие исследования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Научно-Исследовательском Клиническом Институте Педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им.Н.И.Пирогова, ФГБНУ «Научный центр неврологии.

Таким образом, диссертация Адян Т.А. «Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи оптимизации ДНК-диагностики мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, имеющей большое значение для практического применения в медицинской генетике и неврологии, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842, а ее автор Адян Тагуи Аветиковна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика, 14.01.11 – Нервные болезни.

Диссертация и отзыв обсуждены на научной конференции кафедр медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики (протокол №7 от 28 сентября 2015г.) и неврологии детского возраста (протокол №14 от 24 сентября 2015г.) Государственного бюджетного образовательного

учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, доцент
профессор кафедры медицинской
генетики с курсом пренатальной диагностики
ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ — Демикова Наталия Сергеевна

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий кафедрой неврологии
детского возраста
ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ — Зыков Валерий Петрович

Подпись д.м.н., доцента Демиковой Н.С. и д.м.н., профессора Зыкова В.П. удостоверяю

Ученый секретарь ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ — Савченко Людмила Михайловна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
т.(499)252-21-04; тел/факс (499) 254-00-65
E-mail: rmapo@rmapo.ru