

«Утверждаю»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук, член-корр. РАН
Куцев Сергей Иванович



« 22 » Мая 2019 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Диссертация «Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости» выполнена в лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

В период подготовки диссертации соискатель Миронович Ольга Леонидовна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в должности научного сотрудника лаборатории ДНК-диагностики.

В 2015 году окончила медико-биологический факультет ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия» с присвоением квалификации «врач-биохимик».

Справка об обучении № 6/18 о сдаче кандидатского экзамена по специальности «Генетика» 03.02.07 выдана 12 декабря 2018 г. в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр». Справка № 20/237-16 о сдаче кандидатских экзаменов по

истории и философии науки, и иностранному языку (английский) выдана 2 декабря 2016 г. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат медицинских наук, Блинец Елена Александровна, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения научного «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Научный консультант - доктор медицинских наук, Маркова Татьяна Геннадьевна, руководитель отдела эпидемиологии и генетики нарушений слуха Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования Федерального медико-биологического агентства».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

диссертационная работа Миронович О.Л. «Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости» посвящена актуальной проблеме медицинской генетики – исследованию молекулярно-генетических особенностей, а также распространенности тугоухости в Российской Федерации. Работа содержит решение актуальных задач, имеющих большое теоретическое и практическое значение в медицинской генетике, и позволяющих усовершенствовать качество медико-генетического консультирования больных и отягощенных семей, а также позволяет подобрать оптимальный план ведения и реабилитации пациента.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автор работы непосредственно участвовал в разработке схемы и последовательности проведенных исследований, формулировании цели и задач, выборе методов исследования, статистической обработке полученных

данных. Автором изучена и проработана зарубежная и отечественная литература по теме диссертации.

Миронович О.Л. принимала участие в создании коллекции образцов ДНК из клеток крови и буккального эпителия больных с тугоухостью, а также их родственников. Автором проведено молекулярно-генетическое обследование 356 больных с тугоухостью, а также 4 больных и 12 здоровых родственников с помощью метода массового параллельного секвенирования, количественной MLPA, автоматического секвенирования по Сэнгеру, ПДАФ-анализа.

Миронович О.Л. участвовала в анализе и интерпретации полученных результатов, сформулированы основные результаты и выводы. Написание глав собственных исследований, обсуждение результатов и формулировка выводов выполнены автором самостоятельно.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие молекулярно-генетических данных, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточно большим объемом материала (356 пациентов). Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (более 200 источников). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Новизна и практическая значимость.

Впервые проведено комплексное молекулярно-генетическое обследование российских пациентов с несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухостью, не связанной с геном коннексина 26. Впервые определены особенности спектра мутаций в генах *STRC*, *SLC26A4*, *USH2A* в выборке российских больных, выявлены наиболее частые варианты.

Впервые установлен вклад заболеваний, обусловленных мутациями в исследованных в работе генетических форм несиндромальной и трудно дифференцируемой с ней синдромальной тугоухости, не связанных с геном коннексина 26, в общую структуру заболеваемости тугоухостью в РФ. Определена суммарная расчетная частота исследованных генетических форм тугоухости в РФ.

Впервые определена доля имитирующих синдромальных форм в выборке российских пациентов с направляющим диагнозом «несиндромальная тугоухость».

На основании данных, полученных в диссертационной работе, предложен алгоритм ДНК-диагностики для российских пациентов с потерей слуха.

Ценность научных работ соискателя.

Результаты диссертационной работы вносят вклад в изучение наследственной тугоухости. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования. Опубликованные данные о распространенности заболевания, спектре мутаций, оптимальном алгоритме диагностики помогут врачу своевременно установить точный диагноз, определить прогноз для качества жизни и здоровья, план ведения и реабилитации пациента, а также потомства членов его семьи, предложить семье эффективные методы пренатальной или преимплантационной диагностики.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа «Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости» соответствует формуле специальности «генетика» (03.02.07) (медицинские науки) – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Молекулярные основы наследственности. Мутационная изменчивость». Работа включает в себя обсуждение проблем генетической

структуры наследственной тугоухости, генетики человека, медицинской генетики, наследственных болезней.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (3 в Wos и Scopus). Результаты диссертационного исследования «Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости» Миронович О.Л. полностью отражены в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1) Маркова Т.Г., Гептнер Е.В., Лалаянц М.Р., Зеликович Е.И., Чугунова Т.И., Миронович О.Л., Близнац Е.А., Поляков А.В., Таварткиладзе Г.А. Синдром Пендреда (обзор литературы и клинические наблюдения) // Вестник оториноларингологии. - 2016. - Т. 81. - № 6. - с.25-31. DOI: 10.17116/otorino201681625-31. (SCOPUS)

2) Миронович О.Л., Близнац Е.А., Маркова Т.Г., Гептнер Е.Н., Лалаянц М.Р., Зеликович Е.И., Таварткиладзе Г.А., Поляков А.В. Результаты молекулярно-генетического исследования российских пациентов с синдромом Пендреда и аллельными заболеваниями // Генетика. - 2017. - Т. 53. - № 1. - с.88-99. (SCOPUS, WoS)

3) Миронович О.Л., Близнац Е.А., Маркова Т.Г., Алексеева Н.Н., Голубева Т.И., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Молекулярно-генетические причины и клиническое описание бронхио-ото-ренального синдрома // Генетика. - 2019. - Т. 55. - № 5. - с.583-592. DOI:10.1038/s10038-018-0429-8. (SCOPUS, WoS)

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением

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. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационная работа «Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости» Миронович Ольги Леонидовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – генетика (медицинские науки) в виде научного доклада.

Заключение принято на совместном заседании Ученого Совета ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Присутствовало на заседании 29 чел. Результаты голосования: «за» - 29 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 5 от «22» мая 2019 г.

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук

Ижевская Вера Леонидовна