

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.11 – Нервные болезни

Диссертационная работа Е.П. Нужного, посвященная аутосомно-рецессивным атаксиям (АРА) у взрослых, продолжает многолетние исследования наследственных атаксий и других нейродегенераций в НИЦ неврологии и развивает их на основе современных знаний и принципиально новых молекулярно-генетических методов. Работа актуальна в научном и практическом отношении. Выраженное разнообразие АРА, недостаточная изученность клинико-генетических аспектов многих форм делают эту группу важным объектом научных исследований. Практическая актуальность определяется тяжестью и трудностью диагностики большинства АРА, фенотипы которых частично пересекаются и среди которых много редких, «новых», мало известных клиницистам – неврологам и генетикам. Это особенно относится к категории взрослых больных. В ДНК-диагностике АРА, как и других наследственных нервных болезней с выраженной генетической гетерогенностью (мышечные дистрофии, наследственные нейропатии, спастические параплегии) наиболее информативны современные молекулярно-генетические методы: различные варианты высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS. Проведенное Е.П. Нужным комплексное исследование АРА с использованием MPS (оригинальная панель 300 генов нейродегенеративных болезней, включая 135 генов атаксий) является первым в России.

Клиническим материалом послужила представительная безотборная группа 87 взрослых больных (после «отсева» негенетических болезней – 76), у 42 из которых диагностирован широкий спектр наследственных атаксий и близких форм с сопутствующей или ведущей атаксией (спастическая параплегия типов 7 и 11, одна из нейродегенераций с накоплением железа в мозге и др.). Начальным этапом было разностороннее клинико-инструментально-лабораторное обследование, позволившее вычленивать перспективные случаи для ДНК-диагностики, а после ее проведения подробно охарактеризовать фенотипы выявленных форм. Ряд этих форм диагностирован и/или детально описан впервые в России. Также получены новые данные о клинических особенностях частых АРА (таких, как атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар), у взрослых российских больных.

В процессе ДНК-диагностики найдены ранее не описанные мутации в генах *ATM*, (связанном с атаксией-телеангиэктазией Луи-Бар), *SPG11*, *PNPLA6*. Доля случаев,

оставшихся молекулярно нерасшифрованными, согласуется с данными зарубежных исследований. Демонстрируя преимущества MPS, автор учитывает его ограничения. Главным ограничением для наследственных атаксий является то, что панельное и полноэкзомное MPS не выявляет «динамические мутации», то есть не позволяет диагностировать самые распространенные формы – атаксию Фридрейха и основные аутосомно-доминантные спиноцереbellарные атаксии, ДНК-диагностика которых проводится «старыми» методами.

На основе полученных данных о клинической картине, вкладе отдельных форм в структуру АРА (в частности, значительной доле случаев, связанных с частыми мутациями гена *POLG*) и выбора адекватных методов ДНК-анализа предложен конкретный, полный алгоритм комплексной диагностики АРА.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК. Автореферат дает полное представление о проведенной работе и диссертации.

По актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней...», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Нужный Евгений Петрович, заслуживает присуждения искомой степени по специальности «нервные болезни».

Главный научный сотрудник научно-консультативного отдела ФГБНУ  
«Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»,  
доктор медицинских наук  
Руденская Галина Евгеньевна

Даю согласие на сбор, обработку и  
персональных данных  
Руденская Галина Евгеньевна

Подпись, ученую степень  
Руденской Галины Евгеньевны зав

Ученый Секретарь ФГБНУ «Меди  
им. академика Н.П.Бочкова», канди  
Воронина Екатерина Сергеевна

29 октября 2019 г.

