

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертационной работе Бады-Хоо Мариты Сергеевны «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертационная работа Бады-Хоо М.С посвящена изучению важной медико-социальной проблемы, которой является наследственная глухота. Более 10% населения мира страдают от различной степени потери слуха, которая может быть обусловлена как средовыми (низкий вес при рождении, инфекции, травмы, ототоксичность лекарственных препаратов и т.д.), так и генетическими причинами. Первые годы жизни ребенка во многих аспектах являются критическими для возникновения речи, познавательных навыков и психо-эмоционального развития. Отсутствие слуха препятствует полноценному развитию ребенка. Точная молекулярно-генетическая диагностика, направленная на выявление этиологических генетических факторов нарушения слуха, позволяет своевременно предпринять соответствующие реабилитационные меры (слухопротезирование, коррекционное обучение), оценить генетический риск и провести медико-генетическое консультирование семей,отягощенных патологией. В региональном масштабе, важными задачами являются получение оценки генетической компоненты в этиологии тугоухости/глухоты у населения и выявление особенностей распространенности различных форм «генетической глухоты».

Наследуемые формы потери слуха характеризуются высокой клинической и генетической гетерогенностью. В настоящее время известно не менее 300-400 синдромов, одним из клинических признаков которых является снижение/потеря слуха, но превалирующей формой (~ 70%) является несиндромальная (изолированная) нейросенсорная тугоухость/глухота, 75-80% которой имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, 15-20% - аутосомно-

доминантный, 3-5% - сцеплена с X-хромосомой либо обусловлена мутациями мтДНК. К настоящему времени в ассоциации с несиндромальной потерей слуха известно около 140 генетических локусов и идентифицировано несколько десятков генов.

Наибольшее значение в этиологии наследуемой глухоты имеют мутации в гене *GJB2*, который кодирует трансмембранный белок коннексин 26 (Cx26). В связи с этим, во многих странах разработана молекулярно-генетическая диагностика случаев тугоухости/глухоты, основанная на выявлении у больных мутаций этого гена. Известно, что в европейских популяциях до 50% таких случаев потери слуха обусловлено мутациями гена *GJB2*, в азиатских популяциях этот показатель несколько меньше. Частота встречаемости и спектр мутаций гена *GJB2* различаются в популяциях разного этнического происхождения и в разных регионах мира. Идентифицировано несколько «главных», мажорных, мутаций этого гена, преобладающих в той или иной популяции, другие *GJB2*-мутации обнаруживаются только у отдельных глухих пациентов. В связи с этим, актуальны исследования в этом направлении в различных регионах мира.

Целью диссертационной работы Бады-Хоо М.С. является изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва. Такие исследования в Республике Тыва ранее не проводились и все полученные соискателем результаты являются новыми.

Диссертационная работа Бады-Хоо М.С. написана по традиционному плану: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы» (151 источник). Работа изложена на 141 странице, в работе имеется 11 таблиц, 11 рисунков, а также 3 приложения с родословными всех обследованных больных.

Обзор литературы дает целостное представление по теме исследования. Автором обсуждаются этиологические факторы, приводящие к развитию

тугоухости и глухоты, дается классификация степеней и типов нарушений слуховой функции, описывается сложный генетический контроль патологии слуха. Изложены имеющиеся сведения о структуре гена *GJB2*, особенностях распространенности различных мутаций этого гена. В обзоре приводятся результаты эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований наследуемых форм тугоухости, проведенных на территории России. Вызывает интерес раздел «Социальные аспекты изучения наследуемых форм потери слуха». Базируясь на гипотезе (Nance et al., 2000; Nance, 2003; Nance, Kearsey, 2004) о возможной роли социальных факторов в распространенности глухоты, обусловленной мутациями гена *GJB2*, автор диссертационной работы в этом разделе приводит результаты относительно немногочисленных исследований социального устройства сообществ глухих людей, их брачной структуры и репродукции. Завершает обзор литературы раздел об исторических, этнографических, популяционно-генетических, генетико-эпидемиологических и медико-генетических исследованиях, проведенных ранее в Республике Тыва.

В разделе «Материалы и методы» подробно охарактеризованы изучаемые выборки. Выборка пациентов, стратифицированная по этнической принадлежности, составила 201 человек с потерей слуха тяжелой степени, преимущественно нейросенсорного типа, и репрезентативна для изучения редких генетических заболеваний. Контрольная выборка (121 чел.) представлена несвязанными близким родством тувинцами. Молекулярно-генетические исследования проводились после письменного информированного согласия на обследование (у детей - после письменного информированного согласия родителей или опекунов). Исследование одобрено Министерством здравоохранения Республики Тыва и комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Хорошо описаны подходы, применяемые для эпидемиологического анализа, методы сегрегационного анализа и подробно изложены молекулярно-генетические методы исследования.

В разделе «Результаты» все полученные автором результаты отвечают поставленным в работе задачам и представлены в трех основных блоках, логично объединяющих соответствующие данные. В конце каждого блока исследования приводится краткое обобщающее заключение, что существенно облегчает восприятие материала.

Первый блок посвящен результатам эпидемиологического анализа нарушений слуха у населения Республики Тыва. Следует подчеркнуть, что очень важным научно-практическим результатом работы Бады-Хоо М.С. является создание единой базы данных, включающей сведения о 1407 больных с различными формами тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Автор приводит детальные данные о распространенности тугоухости/глухоты различной этиологии в Республике Тыва, в том числе и нейросенсорной тугоухости III-IV степени/глухоты вероятной генетической этиологии. Средняя распространенность тугоухости/глухоты различной этиологии по Республике Тыва составляет 1 : 220 чел., а тяжелой потери слуха вероятной генетической этиологии - 1 : 573 чел. Отмечаются существенные территориальные вариации этих показателей. Эпидемиологический анализ больных с различными типами потери слуха позволил выделить группу больных с нейросенсорной тугоухостью тяжелой степени/глухотой – 540 чел. (38.4%), потеря слуха которых, вероятно, обусловлена генетическими факторами. Результаты проведенного сегрегационного анализа и детальное изучение родословных семей с глухими больными позволили автору выдвинуть предположение о наличии более чем одного гена, контролирующего потерю слуха, в Республике Тыва.

Во втором блоке приводятся результаты молекулярно-генетических исследований. Следует отметить, что для поиска мутаций в гене *GJB2* (как в выборке больных, так и в контрольной выборке) автором использовался метод секвенирования по Сэнгеру, что позволило выявить полный спектр мутаций этого гена. Автор работы проанализировала *GJB2*-генотипы больных и

установила, что патогенетический вклад гена *GJB2* (Cx26), определяемый как доля больных, имеющих биаллельные рецессивные мутации этого гена, составляет 18.8%. Таким образом, этим пациентам может быть поставлен точный молекулярно-генетический диагноз. В работе также выявлено определенное число больных, у которых была найдена только одна рецессивная мутация в гене *GJB2*, и семейные случаи потери слуха (более одного больного в семье), где мутации гена *GJB2* не были обнаружены. Автор выдвигает предположение о возможных механизмах потери слуха у таких больных. Полученные автором данные о специфическом спектре мутаций гена *GJB2* у тувинцев и оценка частоты гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* у коренного населения Республики Тыва актуальны для разработки оптимальных методов молекулярной диагностики наследственной потери слуха в этом регионе. Тщательный генетический анализ, проведенный Бады-Хоо М.С., базируется на родословных всех обследованных больных, приведенных в Приложениях к диссертационной работе.

В третьем блоке «Социо-демографические параметры, брачный статус / брачная структура, параметры репродукции и степени социальной адаптации людей с потерей слуха в Республике Тыва» автор приводит интересные результаты комплексного изучения социо-демографических характеристик сообщества глухих людей в Республике Тыва. Автор уточняет, что в мире такие исследования крайне немногочисленны и ограничены в литературе только работами зарубежных авторов. В России подобные работы не проводились или, по крайней мере, в доступной литературе не описаны. Следует отметить, что проведение таких исследований связано со сложностью получения исчерпывающих первичных данных у глухих людей без помощи слышащих родственников или сурдопереводчика и недостатком, а в некоторых случаях, и полным отсутствием архивных и учетно-демографических материалов, касающихся социальных и материальных условий жизни глухих людей. Тем не менее, Бады-Хоо МаритеСергеевне удалось впервые получить характеристики

брачной структуры, параметров репродукции людей с потерей слуха в Республике Тыва и оценить степень их социальной адаптации и консолидации в обществе. Эти данные, в совокупности с результатами молекулярно-генетического исследования наследственной глухоты в Республике Тыва, возможно, в дальнейшем, позволят оценить потенциальную роль социально-демографических факторов в распространенности наследуемых форм глухоты в Республике Тыва.

Автор обсуждает все полученные результаты в соответствии с логикой их представления в соответствующем разделе «Обсуждение результатов». В диссертационной работе присутствует краткое «Заключение», обобщающее все полученные автором результаты. Выводы хорошо обоснованы и вытекают из поставленных в работе задач. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Результаты исследования отражены в публикациях в рецензируемых журналах из списка ВАК (4 статьи) и представлены на различных отечественных и зарубежных конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа Бады-Хоо Мариты Сергеевны «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, является завершенной научно-квалификационной работой и по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ» (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор Бады-Хоо Марита Сергеевна

заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07. – генетика.

Официальный оппонент



Максимова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и биологии, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
тел.: +7 (383) 226 55 10
e-mail: 164706@mail.ru

