

634050 г. Томск, Набережная р. Ушайки, 10
Тел. 8 3822 512228 Факс 8 3822 513744
e.mail director@medgenetics.ru
www.medgenetics.ru
ОГРН 1027000876066 ОКПО 04851522
ИНН 7020013473 КПП 701701001

Исх. № 70-16
< 29 > 03 2016 г.



«УТВЕРЖДАЮ»
Врио директора НИИМГ
д-р биол. наук, профессор
_____ Степанов В.А.

« 29 » марта 2016 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу
Бады-Хоо Мариты Сергеевны на тему «Изучение молекулярных механизмов и
распространенности наследственной глухоты в республике Тыва»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности
03.02.07 – генетика

Актуальность исследования. Проблема диагностики наследственных заболеваний молекулярно-генетическими методами, поиск новых, редких мутаций, приводящих к развитию патологического фенотипа, является одной из актуальных в медицинской генетике. Наследственные заболевания, в том числе, связанные с нарушениями слуха, являются серьезной медико-социальной проблемой, оказывая глубокое влияние на межличностное общение, психосоциальное благополучие, качество жизни и экономическую независимость индивида. Несиндромальная аутосомно-рецессивная глухота вследствие мутаций в гене *GJB2*, кодирующего белок коннексин 26 (Cx26), составляет значительную долю (до 50%) случаев врожденной глухоты в отдельных популяциях. Кроме того, зарегистрированы значительные вариации спектра и частоты мутаций гена *GJB2* в различных этно-территориальных группах. Значительное улучшение экономического положения людей с потерей

слуха за последние десятилетия, их социальная адаптация, создание специализированных школ-интернатов привели к увеличению браков между ними (Rose, 1975). Вследствие этого возможно увеличение распространения определенных форм рецессивной глухоты в популяции и подобные данные получены Arnos с соавторами (2008), которые зарегистрировали статистически значимое линейное увеличение частоты патологических мутаций гена *GJB2* в течение последних 100 лет у населения США.

Рецензируемая работа относится к подобным исследованиям и посвящена эпидемиологическому анализу нарушений слуха и оценке генетической компоненты в их этиологии у населения Республики Тыва. Все эти обстоятельства делают диссертационную работу М.С. Бады-Хоо чрезвычайно актуальной.

Структура диссертационной работы. Диссертационная работа построена по традиционной схеме и состоит из введения, четырех глав (в том числе одна глава посвящена изложению результатов собственного исследования, отдельная глава – обсуждению полученных результатов), заключения, выводов, и списка литературы. Текст диссертации изложен на 141 странице, содержит 11 таблиц, 11 рисунков и 3 приложения. Список использованной литературы включает 151 источник, в том числе 86 работ зарубежных авторов. Прочитрованы источники, датируемые в период с 1965 по 2015 гг.

Во **Введении** обосновывается актуальность исследования, представлена проблема оценки распространенности наследуемых форм потери слуха, а также этническая и территориальная специфичность мутационного спектра и распространенности отдельных мутаций генов несиндромальных форм глухоты, научная новизна, научно-практическое значение, сведения о публикациях и апробации работы на научных форумах. В этом же разделе автор выражает благодарность специалистам за помощь в выполнении диссертационного исследования, однако декларация его личного участия отсутствует. Цель исследования и задачи сформулированы корректно;

положения, выносимые на защиту, базируются на основных результатах диссертационного исследования.

Глава 1 (обзор литературы) суммирует литературные данные, вплоть до работ, опубликованных в 2014-2015 гг., о генетических формах нарушений слуха, в том числе обусловленные мутациями гена *GJB2*, эпидемиологии и частоте встречаемости, сведения о социальных факторах, оказывающих влияние на распространенность генетических форм потери слуха, брачной структуре, репродуктивных параметрах людей с нарушением слуха, включая ключевые зарубежные и практически все российские исследования по этой теме. Возможно, данные о спектре и частоте мутаций гена *GJB2* в различных популяциях, которые автор приводит в тексте, можно было представить в виде таблицы, что удобнее для прочтения и последующего обсуждения собственных результатов. Можно отметить, что автор использует не очень удачное, с этической точки зрения, выражение «глухие люди», особенно в заглавиях подразделов. Раздел обзора, посвященный историческим и этнографическим сведениям о коренном населении Республики Тыва, интересен и важен с точки зрения обсуждения полученных результатов.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов исследования, примененных в работе. Все разделы главы структурированы, но их нумерация отсутствует. Материал исследования представлен большой выборкой пациентов с потерей слуха и контрольной группой общей численностью около 1500 человек. Группа пациентов тщательно обследована клинически, оценена степень нарушения слуховой функции. Для изучения половозрастного и этнического состава, брачной структуры, репродуктивных параметров и оценки степени социальной адаптации сообщества людей с нарушением слуха в Республике Тыва сформирована группа из 456 человек.

Анализ социально-демографических параметров и степени социальной адаптации людей с потерей слуха проведен посредством персонального социологического интервьюирования 118 индивидов с использованием специализированной анкеты, которую, с нашей точки зрения, можно привести в тексте диссертации, или оформить в виде приложения.

Сегрегационный анализ проведен с использованием данных о ядерных семьях с известным распределением здоровых и больных потомков с нейросенсорной тугоухостью/глухотой. Молекулярно-генетические методы исследования и методы статистической обработки результатов стандартны и адекватны целям и задачам работы.

В главе 3, структурированной в 3 раздела, приводятся результаты собственного исследования. Получена оценка распространенности нарушений слуха у населения Республики Тыва на основе созданной информационной базы, и результаты сегрегационного анализа. Есть замечание по поводу графического оформления родословных пациентов, приведенных в данном разделе – отсутствует нумерация поколений и членов родословной, не все члены одного поколения расположены в одном ряду (рис. 7, родословная 2).

При проведении молекулярно-генетического исследования у 18.9% пациентов обнаружены биаллельные рецессивные *GJB2*-мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Мутационный спектр гена *GJB2* у тувинских больных был представлен пятью рецессивными мутациями - p.W172C, IVS1+1G>A, c.235delC, p.V37I и c.299_300delAT, среди которых преобладают мутации p.W172C и IVS1+1G>A: их доля составляет 51.49%, и 38.61%, соответственно. В настоящем исследовании автором установлена высокая частота мутации p.W172C только у тувинцев, что позволяет автору предположить ключевую роль эффекта основателя в ее широкой распространенности на территории Республики Тыва. Указанная мутация обнаружена также на территории Алтая и Монголии, сведения о мутации p.W172C в других этно-территориальных группах мира в доступных опубликованных научных работах отсутствуют. Таким образом, автором впервые получены данные об особенностях спектра и распространения патологических мутаций гена *GJB2* в тувинской популяции.

Оценены социально-демографические параметры сообщества людей с нарушением слуха в Республике Тыва: брачная структура характеризуется относительно высокой ассортативностью: доля браков между глухими людьми составляет 64.5%, статистически значимо различаясь между городским и

сельским населением. Среднее число детей у людей с нарушением слуха не отличалось от показателя в контрольной выборке.

В целом можно отметить, что результаты получены на больших выборках, обработаны подходящими и современными методами статистического анализа и достоверны. При прочтении главы есть вопрос: при анализе степени нарушения слуха (легкая, умеренная, тяжелая) выделена группа больных с атрезией наружного слухового прохода и деформациями ушной раковины, включая микротию (3.9%) (рис.5.А). У этих пациентов не были исключены синдромальные формы, в частности, микротия с атрезией наружного слухового прохода и проводящей глухотой (ОМІМ 251800)? Выявлены ли у пациентов этой группы мутации в гене *GJB2*?

За главой 3 следует раздел «**Обсуждение**», в котором автор корректно обсуждает полученные данные.

По итогам работы сформулировано 7 выводов, которые, как и положения, выносимые на защиту, основываются на полученных автором данных и логически вытекают из результатов выполненного исследования.

В заключающем работу разделе «**Заключение**» обобщает результаты своей работы, характеризует их фундаментальное и прикладное значение. Учитывая важность полученных результатов для специалистов учреждений здравоохранения, вполне уместно было бы выделить раздел «Практические рекомендации».

Таким образом, можно заключить, что по содержанию диссертационная работа М.С Бады-Хоо на тему «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в республике Тыва» соответствует отрасли знаний биологические науки, специальности 03.02.07 – генетика.

Научная и теоретическая значимость исследования.

В работе проведен эпидемиологический анализ нарушений слуха различной этиологии у населения Республики Тыва. Молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной потери слуха позволили оценить вклад мутаций гена *GJB2* (Cx26) в развитие наследственных форм глухоты у

коренного населения Республики Тыва, впервые охарактеризовать спектр мутаций и определить их частоту у больных с потерей слуха, а также установить частоту гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяции тувинцев. Впервые в Республике Тыва получены социально-демографические характеристики людей с потерей слуха, установлены особенности брачной структуры, параметры их репродукции, степень социальной адаптации.

Практическая значимость исследования.

Создание единой информационной базы данных о больных с различными формами тугоухости/глухоты в Республике Тыва дает возможность анализа эпидемиологических данных с целью планирования этапов медико-социальной реабилитации пациентов, а также моделирования распространенности наследственных форм потери слуха на территории республики. Данные работы представляют интерес для практического здравоохранения и могут быть учтены при оказании медико-генетической помощи населению региона. Результаты поиска патогенетических мутаций гена *GJB2* являются основой для разработки алгоритма молекулярно-генетической диагностики случаев наследуемой потери слуха для коренного населения Республики Тыва.

По результатам выполненной диссертационной работы М.С. Бады-Хоо опубликовано 18 работ, в том числе 4 статьи в периодических изданиях, включенных в перечень ВАК, 3 статьи в тематических сборниках, 11 тезисов. Результаты диссертационного исследования активно выносились на обсуждение научной общественностью на научных и научно-практических форумах различных уровней, в том числе международных и отечественных (всего результаты были представлены на 11 конференциях).

Автореферат диссертационной работы М.С. Бады-Хоо и опубликованные ею работы полностью отражают содержание диссертации. Высказанные замечания и недочеты в оформлении работы не умаляют значимость результатов данного исследования.

Заключение.

В связи с вышеизложенным можно заключить, что диссертационная работа М.С. Бады-Хоо на тему «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в республике Тыва» на соискание ученой степени кандидата биологических наук является целостной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и содержит новые научно-практические результаты в области молекулярной генетики наследственных заболеваний, связанных с нарушением слуха у человека, а полученные автором результаты имеют важно фундаментальное и практическое значение (в том числе и при решении актуальных социально-экономических задач). Диссертационная работа полностью соответствует критериям (п. 9) «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Марита Сергеевна Бады-Хоо заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07. – генетика.

Диссертационная работа обсуждена на заседании лаборатории наследственной патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» (протокол № 2 от 17 марта 2016 года).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» (протокол № 3 от 29 марта 2016 года).

Старший научный сотрудник
лаборатории наследственной патологии
НИИМГ,
доктор медицинских наук

Л.И. Минайчева

Подпись Л.И. Минайчевой удостоверяю

Специалист по кадрам НИИМГ



Елецкая О.В.

Сведения о составителе отзыва:

Минайчева Лариса Ивановна, доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт медицинской генетики» (НИИМГ)

Адрес: 634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10

Раб. тел: 8(3822) 53-56-83

e-mail: larisa.minaycheva@medgenetics.ru