

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Бады-Хоо Мариты Сергеевны

«Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика»

Актуальность В настоящее время наследственные формы потери слуха не поддаются лечению, но, тем не менее, точный молекулярно-генетический диагноз важен для своевременных реабилитационных мероприятий, для медико-генетического консультирования семей,отягощенных патологией. На популяционном уровне актуальна оценка распространенности различных форм потери слуха, включая и генетические формы патологии, в различных регионах.

Особенностью «генетической глухоты» является уникально высокая гетерогенность ее генетического контроля – около 140 локусов и несколько десятков генов ассоциировано с возникновением этой патологии. Несмотря на широкое разнообразие генетического контроля нарушений слуховой функции, известно, что наибольший патогенетический вклад в развитие потери слуха во многих популяциях мира имеет ген GJB2 (gap junction protein, beta 2, 13q11-q12, MIM 121011), кодирующий трансмембранный белок коннексин 26 (Cx26, MIM 121011). Для этого гена известно около 300 различных аллельных вариантов: рецессивные мутации, полиморфные варианты и неклассифицированные пока вариации. До половины случаев наследуемых форм потери слуха в европейских странах обусловлено присутствием биаллельных рецессивных мутаций этого гена. Мутационный спектр гена GJB2 характеризуется выраженной этногеографической вариабельностью как по типу, так и частоте определенных мутаций. Некоторые мутации гена GJB2 являются высокоспецифичными для определенных популяций.

Оценка патогенетического вклада и распространенности мутаций гена GJB2 для различных регионов мира является весьма актуальной задачей, как в свете задач практической медицины, так и для решения фундаментальных научных проблем, связанных с изучением механизмов и закономерностей распространенности различных форм генетически обусловленной глухоты. Но не все регионы мира в этом отношении изучены достаточно полно. В Сибири до настоящего времени таким образом были исследованы только популяции Республики Алтай и Республики Саха (Якутия).

Диссертационная работа Бады-Хоо М.С. посвящена изучению молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва. Ранее подобные исследования в Туве не проводились и все полученные автором результаты являются оригинальными.

Структура диссертации. Диссертационная работа Бады-Хоо М.С. состоит из традиционных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, который включает 151 источник. Общий объем работы составляет 141 страницу. В работе 11 таблиц, 11 рисунков и 3 приложения.

Обзор литературы дает ясное представление об изучаемой проблеме. Приводятся сведения об этиологии и типах нарушений слуха, о гетерогенности генетического контроля наследственных форм потери слуха. Подробно характеризуется наиболее значимый в этиологии «генетической глухоты» ген GJB2: структура гена, мута-

ционный спектр и распространенность мажорных мутаций этого гена в различных регионах мира. В обзоре автор работы также приводит данные, полученные в эпидемиологических и молекулярно-генетических исследованиях в этой области, проведенных в России. Интересной частью обзора является раздел «Социальные аспекты изучения наследуемых форм потери слуха», посвященный обзору крайне немногочисленных на сегодняшний момент исследований социо-демографической структуры сообществ глухих людей, их брачной структуры и параметров репродукции. В обзоре обсуждается предложенная ранее другими авторами гипотеза о том, что в распространенности наиболее частой генетической формы потери слуха, обусловленной мутациями гена GJB2 (Cx26), наряду с известными факторами, влияющими на частоту многих моногенных заболеваний (этнический состав населения, изоляция, эффекты основателя и «бутылочного горлышка», инбридинг), важную роль играют и определенные социальные факторы: долговременная традиция заключения ассортативных браков между глухими людьми в сочетании с ростом их социальной адаптации и биологической приспособленности (genetic fitness).

Познавательным и полезным для обсуждения ряда полученных автором результатов является раздел «Тувинцы – коренное население Республики Тыва», где приводятся исторические и этнографические сведения о тувинцах и краткая характеристика результатов популяционно-генетических исследований, проведенных в Республике Тыва.

В разделе Материалы и методы приводится исчерпывающая характеристика группы обследованных больных и контрольной выборки тувинцев. Детально описаны методы, применяемые для сегрегационного анализа и молекулярно-генетических исследований.

Основные Результаты диссертационной работы и последующее их Обсуждение изложены в трех логично структурированных блоках: 1) эпидемиологический анализ тугоухости/глухоты различной этиологии в Республике Тыва; 2) молекулярно-генетические исследования наследуемой глухоты; 3) социо-демографические характеристики (уровень брачности, особенности брачной структуры, параметры репродукции) и степень социальной адаптации людей с потерей слуха.

Автором показано, что средняя распространенность тугоухости/глухоты различной этиологии в Республике Тыва составляет 1 : 220 чел., а тяжелая потеря слуха вероятной генетической этиологии - 1 : 573 чел. Отмечается существенная территориальная вариабельность этих показателей.

Важным результатом работы является получение оценки патогенетического вклада мутаций гена GJB2 (Cx26) в возникновение глухоты у тувинских больных, у которых этот показатель составил 18,8%, что существенно меньше, чем в европейских странах. Тем не менее, автор полагает, что это только минимальная оценка генетической компоненты в этиологии потери слуха у коренного населения Тувы. В ходе исследований были выявлены семейные (наследуемые) случаи «Cx26-негативной» глухоты (без мутаций гена GJB2), что свидетельствует о присутствии других, пока неустановленных, генов, ассоциированных с патологией слуха, в Республике Тыва. Этот вывод хорошо подкреплён графическим отображением родословных всех обследованных больных, приведенных в Приложениях к диссертационной работе Бады-Хоо М.С.

Хорошо охарактеризован мутационный спектр гена GJB2 у тувинцев. Эта информация может быть включена в мировые базы данных, аккумулирующих сведения о генетическом разнообразии популяций мира. Весьма интересным является обнаружение у тувинских больных рецессивной мутации p.W172C (замена триптофана на цистеин в позиции 172 аминокислотной последовательности гена GJB2, возникшей в результате несинонимичной замены c.516G>C). Автор приводит био-

информатические (*in silico* оценка функциональной значимости аминокислотной замены, оценка консервативности аминокислотной позиции) и генетические доказательства (сегрегация с потерей слуха) «патогенности» мутации p.W172C.

Доля этой мутации среди всех мутантных GJB2-аллелей, выявленных у тувинцев, составляет более половины (51.49%), а частота ее гетерозиготного носительства в популяции тувинцев – около 5%. Таким образом, автор делает обоснованный вывод о том, что мутация p.W172C является основной (мажорной) для тувинцев. Ранее эта мутация была найдена с относительно невысокой частотой на сопредельных с Тувой территориях: у алтайцев (Республика Алтай) (Posukh et al., 2005) и у монголов (Монголия) (Tekin et al., 2010). Больше нигде в мире эта мутация не была обнаружена. Эта находка является ярким свидетельством роли эффекта основателя в широкой распространенности редкой рецессивной мутации в изолированной малой популяции. Маритой Сергеевной Бады-Хоо получены уникальные данные о социо-демографической структуре сообщества глухих людей в Республике Тыва. Данные такого рода известны только из единичных исследований в европейских странах и в США. Брачная структура глухих людей в среднем по Республике Тыва характеризуется относительно высокой ассортативностью: доля браков между глухими людьми составляет 64.5% при статистически значимых различиях ($p=0.036$) между городским (70.9%) и сельским населением (57.7%). Выявлена тенденция к снижению среднего числа детей в ассортативных браках между глухими людьми (2.14 ± 0.08) по сравнению с браками, в которых только один из брачных партнеров глухой (2.50 ± 0.16). Основываясь на данных специализированного анкетирования, автор предполагает, что в Республике Тыва пока еще не сложилось консолидированное сообщество глухих людей, подобное таковому в европейских странах и США. Вероятно, в дальнейшем, эти данные, в совокупности с результатами молекулярно-генетических исследований, можно будет использовать при прогнозировании распространенности наследственной глухоты в изучаемом регионе.

Научно-практическая ценность диссертационной работы. Одним из важных результатов, полученных в работе Бады-Хоо М.С., является создание единой информационной базы данных о больных с различными формами тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Структурированные данные позволили установить, что в Туве около 70% больных имеют тяжелые (социально-значимые) формы потери слуха и нуждаются в разносторонней медико-социальной реабилитации. Результаты поиска патогенетических мутаций гена GJB2 могут быть использованы в постановке точного диагноза у пациентов с потерей слуха, для медико-генетического консультирования семей,отягощенных патологией, и разработки оптимального для Республики Тыва алгоритма молекулярно-генетической диагностики случаев наследуемой потери слуха. Результаты, полученные при исследовании спектра и распространенности мутаций и полиморфных вариантов гена GJB2 у тувинцев, вносят весомый вклад в характеристику генетической структуры коренного населения Республики Тыва.

Общие замечания по диссертационной работе

1. В работе, несмотря на подробное описание генетического и культурного разнообразия населения Республики Тыва, помогающее понять значение проделанной автором работы, практически отсутствует сравнение основных параметров генетического разнообразия населения Тывы с населением других районов Евразии. Это затрудняет использование данных диссертации Мариты Сергеевны для оценки того, что можно ожидать в других регионах.

2. При обсуждении мутаций гена *GJB2* и их роли как причины тугоухости не упомянуто, каковы экспрессивность и пенетрантность мутантных аллелей. В случае не полной пенетрантности можно было бы даже ожидать, что у некоторых нормально слышащих людей будут обнаруживаться мутантные гомозиготы или компаунды.

Диссертация является законченным исследованием, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. По работе сделаны ясные выводы, соответствующие поставленным задачам. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод о том, что работа М.С. Бады-Хоо «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченным самостоятельным исследованием, которое по актуальности, объему и новизне, а также по степени опубликованности основных результатов отвечает требованиям соответствующего пункта «Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 №842, а её автор - присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики
Лимнологического института СО РАН,
664033 Иркутск, ул. Улан-Баторская 3,
тел. (3952) 42-29-23, Электронная почта: sherb@lin.irk.ru

31 марта 2016 г.

Подпись заведующего лабораторией, д.б.н. Щербакова Д.Ю. ЗАВЕРЯЮ.
и.о. ученого секретаря ЛИН СО РАН к.б.н. Максимова Н.В.

