

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 20 апреля 2016г. протокол № 9

О присуждении **Бады-Хоо Марите Сергеевне**

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 19.02.2016 г, протокол № 4, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр.ак. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010 приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Бады-Хоо Марита Сергеевна, 1975 года рождения, в 1998 году окончила Иркутский государственный университет, г. Иркутск.

С 22.09.2008 г. по 21.09.2012 г. Бады-Хоо М.С.. обучалась в заочной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает в должности врача лаборанта генетика Медико-генетической консультации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Тыва «Перинатальный центр Республики Тыва»

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Посух Ольга Леонидовна** - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

- 1) **Максимова Юлия Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и биологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск.
- 2) **Щербаков Дмитрий Юрьевич** - доктор биологических наук, заведующий лабораторией геносистематики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г. Томск. В положительном заключении, подписанном, д.м.н., с.н.с. Л.И. Минайчевой, и утвержденном врио директора Научно-исследовательского института медицинской генетики д.б.н., профессором В.А. Степановым указано, что «диссертационная работа М.С. Бады-Хоо «Изучение молекулярных механизмов и распространенности наследственной глухоты в Республике Тыва»,

представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, 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 результаты имеют важное 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 24.09.2013 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 учреждения науки «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» (протокол № 2 от 17 марта 2016 г).

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

Соискатель имеет 18 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 65 страниц, в том числе 4 статьи, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, 3 статьи в тематических сборниках и 11 тезисов в материалах отечественных и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Бады-Хоо М.С., Посух О.Л., Зоркольева И.В., Скиданова О.В., Барашков Н.А., Омзар О.С., Монгуш Р.Ш., Бамба О.М., Тукар В.М., Зыцарь М.В.,

Михальская В.Ю. Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Сообщение I. Эпидемиология нарушений слуха в Республике Тыва / Медицинская генетика. - 2014. - Т.13. - №1. - С.17-26.

2. Бады-Хоо М.С., Бондарь А.А., Морозов И.В., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Скиданова О.В., Барашков Н.А., Монгуш Р.Ш., Омзар О.С., Тукар В.М., Посух О.Л. Изучение наследственных форм тугоухости / глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций гена GJB2 (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха / Медицинская генетика. - 2014. - Т.13. - №11. - С.30-40.

3. Посух О.Л., Бады-Хоо М.С., Зыцарь М.В., Михальская В.Ю., Лашин С.А., Барашков Н.А., Романов Г.П. Роль социально-демографической структуры сообществ глухих людей в распространенности наследуемых форм потери слуха / Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2016. - Т.19. - №2. – С.74-82.

На диссертацию и автореферат поступило 10 отзывов, все положительные.
Отзывы прислали:

1. Томский М.И. - д.м.н., директор Федерального бюджетного учреждения науки «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск).
2. Давыденко О.Г. – д.б.н., член-корр. НАН Беларуси, профессор, зав. лабораторией нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси (г. Минск).
3. Хусаинова Р.Г. – д.б.н., старший научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (г. Уфа).
4. Спицын В.А. – д.б.н., профессор, руководитель лаборатории экологической генетики Федерального бюджетного учреждения науки «Медико-генетический научный центр» (г. Москва).

5. Курбатова О.Л. – д.б.н., главный научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН (г. Москва). «Из текста автореферата непонятно, какова роль «полиморфных вариантов» гена *GJB2* – очевидно, она имеется и обсуждается в тексте диссертации, раз выявление этих вариантов включено в задачи исследования». «Доля браков между глухими, выявленная в данном исследовании (64,5%), сама по себе не может служить мерой положительной брачной ассортативности – ее необходимо сравнить с долей браков, ожидаемой в условиях панмиксии, которую легко рассчитать, зная частоту встречаемости дефекта в популяции».
6. Маркова Т.Г. – д.м.н., руководитель отдела эпидемиологии и генетики нарушений слуха Федерального бюджетного учреждения науки «Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва). «Нет оснований для сокращения слов тугоухость и глухота» «Как объяснить высокую частоту носительства, почти 9% рецессивных патологических мутаций гена *GJB2* в здоровой популяции и при этом только 18,8% гомозигот и компаундных гетерозигот по этим мутациям среди пациентов?» «Какое значение вы придаете изучению социо-демографических и психосоциальных характеристик сообщества глухих людей? Не является ли этот раздел избыточным?»
7. Климов Е.А. – д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры генетики биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (г. Москва). «В названии работы звучит «изучение молекулярных механизмов», однако автором описываются в основном молекулярно-генетические механизмы патогенеза. В автореферате не обсуждается как та или иная из обнаруженных замен влияет на функции

белка *GJB2*. Поскольку данный белок взаимодействует с десятком других белков, интересно было проследить нарушение данных взаимодействий при наличии полиморфных вариантов. Это, возможно, приводит к нарушению нормальных сигнальных путей, ведущему к глухоте и в случаях частичного и полного отсутствия патологических мутаций».

8. Осипова Л.П. – к.б.н. зав. лабораторией популяционной этногенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).
9. Ондар С.О. – д.б.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тувинский государственный университет» (г. Кызыл).
10. Доржу Ч.М. – к.б.н., заместитель директора по научно-исследовательской работе Государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения Республики Тыва «Республиканский медицинский колледж». (г. Кызыл).

На все замечания Бады-Хоо М.С. были даны убедительные ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области генетики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих медико-генетических учреждений России по изучению генетического разнообразия популяций человека.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований *доказано* участие гена *GJB2*, кодирующего

трансмембранный белок коннексин 26 (Cx26), в этиологии наследственной глухоты у населения Республики Тыва.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые изучена распространенность наследственных форм тугоухости в популяции коренного населения Тувы. Показано, что у тувинцев вклад мутаций гена *GJB2* в развитие нарушений слуха составляет 18.8%.

Впервые *изучено* аллельное разнообразие гена *GJB2* и определены частоты встречаемости мутаций этого гена в популяции тувинцев. *Доказано*, что мутационный спектр гена *GJB2* у тувинцев с потерей слуха характеризуется присутствием пяти рецессивных мутаций, среди которых мажорными являются две мутации – несинонимичная замена кодирующей последовательности с.516G>C и мутация сайта сплайсинга IVS1+1G>A гена *GJB2*. Суммарная частота гетерозиготного носительства рецессивных мутаций гена *GJB2* в популяционной выборке тувинцев составила 11.6%.

Впервые *изучена* социо-демографическая структура сообщества глухих людей в Республике Тыва. *Доказано*, что брачная структура этого сообщества характеризуется относительно высокой ассортативностью и доля браков между людьми с патологией слуха в городском населении статистически значимо выше по сравнению с сельским.

Изучены параметры репродукции людей с нарушениями слуха и *доказано*, что различия в среднем числе детей у глухих индивидуумов и в контрольной выборке не являются статистически значимыми.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что создана единая база данных о людях с различными формами потери слуха, актуальная для учреждений здравоохранения и социальной сферы.

Результаты молекулярно-генетических исследований наследственной глухоты, обусловленной мутациями гена, кодирующего белок коннексин 26,

могут быть *использованы* при медико-генетическом консультировании семей,отягощенных патологией слуха, а также для *разработки* наиболее адекватных методов молекулярной диагностики наследственных форм потери слуха в Республике Тыва.

Социо-демографические характеристики сообщества людей с потерей слуха, в совокупности с результатами молекулярно-генетических и популяционных исследований, *могут быть использованы* для прогноза распространенности наследственной патологии слуха у населения Республики Тыва.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты углубляют и расширяют представления о специфичности спектра и распространенности мутаций гена *GJB2* в разных регионах мира и представляют интерес для широкого круга исследователей, работающих в области медицинской и популяционной генетики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что методы, использованные в работе, адекватны поставленным задачам, результаты экспериментальных этапов работы получены с использованием современного сертифицированного оборудования, воспроизводимы и могут быть использованы другими исследователями.

Интерпретация результатов эпидемиологического и молекулярно-генетического анализа нарушений слуха в Республике Тыва учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы классические статистические методы обработки данных, современные биоинформационные и молекулярно-генетические методы, позволившие выявить роль мутаций гена *GJB2* в этиологии наследственной глухоты у коренного населения Тувы.

Личный вклад автора заключается в получении всех материалов настоящего исследования, непосредственном участии в выполнении всех этапов молекулярно-генетического анализа, в обработке и интерпретации полученных данных, формулировке выводов и подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

Полученные соискателем научные данные соответствуют п.17. «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия» и п.14. «Популяционная генетика. Генетическая структура популяций» паспорта специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Бады-Хоо М.С. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям пункта 9, абзац 2, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 и принял решение присудить Бады-Хоо Марите Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 8 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за — 24, против — нет, недействительных бюллетеней — нет.

Зам. Председателя
диссертационного совета,
доктор биологических наук
Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук




Н.Б. Рубцов


Т.М. Хлебодарова

20. 04. 2016 г.