

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**на диссертацию Марины Вячеславовны Зыцарь**  
**«Аллельное разнообразие гена *GJB2* у населения ряда регионов Сибири»**  
**представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по**  
**специальности 03.02.07 - генетика**

Всестороннее изучение груза наследственной патологии в различных популяциях еще долгое время не утратит своей актуальности. Одним из наиболее частых моногенных заболеваний (1 на 1000 новорожденных) является потеря слуха, около половины этих случаев генетически опосредованы. Диссертация Зыцарь Марины Вячеславовны «Аллельное разнообразие гена *GJB2* у населения ряда регионов Сибири» посвящена изучению спектра и распространенности мутаций гена *GJB2* в трех этнических группах (алтайцы, тувинцы, русские), проживающих в Сибири. Мутации гена *GJB2* приводят к возникновению нескольких форм наследственной глухоты – как синдромальной, так изолированной (ОМIM 149200, 601544, 220290, 602540, 148210, 148350, 124500); у европеоидов до 50% случаев причиной потери слуха являются мутации в этом гене. В гене *GJB2* описано около 400 мутаций, среди них есть несколько мажорных, для многих характерна этно-территориальная специфичность. В диссертации М.В. Зыцарь сделан акцент на изучении четырех мутаций в гене *GJB2*, приводящих к аутосомно-рецессивной потере слуха: с.35delG (p.Gly12Valfs\*2) – частая для европеоидов, встречающаяся в представленном исследовании у русского населения, а также частая у монголоидов с.235delC, в диссертации представленная у алтайцев. Кроме того, в анализ включена мутация с.-23+1G>A (IVS1+1G>A) – с наиболее высокой частотой встречающаяся у якутов, в диссертационном исследовании ее носителями являются тувинцы; а так же с.516G>C (p.W172C) – редкая этно-специфическая мутация, ранее описанная у тувинцев, в данной работе – у тувинцев и алтайцев. Таким образом, исследование Зыцарь М.В. является актуальным и имеет как теоретическую, так и практическую значимость.

Диссертация Зыцарь Марины Вячеславовны «Аллельное разнообразие гена *GJB2* у населения ряда регионов Сибири» изложена на 110 страницах, содержит 13 таблиц, 22 рисунка и 10 приложений. Рукопись построена по стандартной схеме, состоит из четырех глав. В главе 1 «Введение» изложены все необходимые разделы - актуальность, цель и задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, структура диссертации, декларирован вклад автора в выполненную

работу и приведен список публикаций по теме исследования (6 статей в журналах из перечня ВАК, тезисы конференций).

Глава 2 «Литературный обзор» – занимает 10 стр., написано лаконично, но ёмко; суммирована имеющаяся в настоящее время информация по нейросенсорной тугоухости в целом и по вовлеченности в патогенез гена *GJB2*, о распространенности в мире наиболее частых мутаций в этом гене. В конце главы немного не хватает общего резюме.

В главе 3 «Материалы и методы» приведена очень подробная характеристика исследованных выборок и использованных методов анализа.

В главе 4 «Результаты и обсуждение» на 34 страницах изложены полученные автором данные. В представленной работе охарактеризованы частоты аллелей 7 STR- (D13S1316, D13S141, D13S175, D13S1853, D13S143, D13S1275, D13S292) и 9 SNP- маркеров (rs747931, rs5030700, rs3751385, rs2274083, rs2274084, rs1411911768, rs9552101, rs117685390, rs877098) локализованных внутри или рядом с геном *GJB2* - как в группе больных, так и здоровых представителей трех этносов. Проведена реконструкция предковых гаплотипов, специфичных для каждой из анализируемых мутаций гена *GJB2*. Показана вероятность общности происхождения мутации с.35delG на территории России и в Восточной Европе. Проведена приблизительная оценка времени происхождения специфичных для Сибири мутаций с.-23+1G>A и с.516G>C, а также характерной для европеоидов мутации с.35delG. Оценена частота гетерозиготного носительства рецессивной мутации с.35delG у здоровых индивидуумов (преимущественно русских) в Новосибирской области. Для больных тувинцев, носителей только одной копии рецессивной мутации (всего таких мутаций было изучено 4), проведен оригинальный анализ – сопоставление общей частоты этих мутаций у здорового населения и в когорте больных, не имеющих других мутаций в гене *GJB2*. В результате, делается вывод, что носительство моноаллельной мутации гена *GJB2* у этих больных является случайным событием, а потеря слуха - не связана с геном *GJB2*. Проведено подтверждение, что нуклеотидные замены с.79G>A и с.341A>G гена *GJB2* (аллель с.[79G>A;341A>G]) (роль которых в развитии глухоты в настоящее время обсуждается) локализованы в cis-положении, делается вывод об отсутствии ассоциаций этих вариантов с глухотой. Выполнен сравнительный анализ аллельного разнообразия гена *GJB2* в выборках глухих и здоровых индивидуумов из Тувы и Алтая в сравнении с мировыми популяциями из проекта «1000 геномов». В конце главы приводится заключение о проделанной работе и делаются выводы. Выводы соответствуют задачам (по задаче 1 сделано 5 выводов).

В работе приведено 2 списка использованной литературы. В основном списке приведен 121 источник, в том числе – 27 отечественных и 94 – зарубежных, присутствуют работы последних 5-ти лет. Дополнительный список литературы к

Приложению 10 включает 24 источника, 14 отечественных и 10 зарубежных, 5 из которых дублируют основной список, присутствуют работы последних лет.

Диссертация Марины Вячеславовны выполнена с привлечением широкого спектра современных молекулярно-генетических методов, с использованием различных подходов верификации собственных результатов. Существенная часть результатов получена впервые в мире. Данные об аллельном разнообразии гена *GJB2*, возрасте возникновения наиболее частых мутаций в популяциях коренного населения ряда регионов Сибири вносят существенный вклад в характеристику их генетической структуры. Информация о накоплении определенных мутаций гена *GJB2* у коренного населения Сибири актуальна для разработки специфичной ДНК-диагностики наследуемой глухоты в данном регионе. Результаты представлены автором на восьми конференциях различного уровня, широко опубликованы (6 статей в журналах из Перечня ВАК, 10 тезисов конференций).

При прочтении диссертации возник ряд вопросов:

1. Непонятно, откуда взяты результаты анализа 69 SNP, по которым проводился анализ генетической дифференциации популяций (в главе «Материалы и методы» эта информация не приведена (указан только статистический метод анализа дифференциации), в главе «Результаты и обсуждения» данные присутствуют).
2. Поскольку в работе смотрелась не вся последовательность гена *GJB2* (только те регионы, в которых к настоящему времени известно наличие мутаций – белок-кодирующая область, последовательность сайтов сплайсинга, частично – промоторный регион; не смотрелись – большая часть интрона, 3`UTR, часть 5`UTR), то стоило бы осторожнее формулировать тезисы, касающиеся: 1) оценки вклада гена *GJB2* в возникновение потери слуха у тувинских и алтайских больных (приведена доля больных с биаллельными рецессивными мутациями, носительство моноаллельных рецессивных мутаций рассматривается отдельно); 2) отсутствия связи моноаллельных рецессивных мутаций в этом гене с глухотой у тувинских больных (этот тезис в достаточно категоричной формулировке присутствует в научной новизне, положении 2, выносимом на защиту, в выводе б). На мой взгляд, формулировки должны быть более мягкими.
3. Кроме того, в работе встречаются мелкие стилистические недочеты, в тексте немного не хватает цифр, не всегда удобно для читающего обращение к таблицам без повторения части информации в тексте.

Высказанные замечания не носят принципиального характера, не затрагивают сути научных выводов, сделанных диссертантом, и не умаляют значения представленной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Зыцарь М.В. «Аллельное разнообразие гена *GJB2* у населения ряда регионов Сибири» является продуманной и законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, полностью соответствуют требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 01.10.2018 г., Приказ №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Зыцарь Марина Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Официальный оппонент  
научный сотрудник  
лаборатории популяционной генетики  
Научно-исследовательского института  
медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
Кандидат биологических наук

 Бабушкина Надежда Петровна

14.05.2020.

Подпись Н.П. Бабушкиной удостоверяю

Ученый секретарь  
Томского НИМЦ  
Канд. биол. наук.





Хитринская И.Ю.

Контактная информация:  
634050, г. Томск, Набережная Шушаркина, 10.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
Тел. +7-913-851-24-27  
[nad.babushkina@medgenetics.ru](mailto:nad.babushkina@medgenetics.ru)