

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Данильченко Валерии Юрьевны
«Анализ генетического контроля наследственной потери слуха в популяциях ряда
регионов Сибири», представленной в диссертационный совет 24.1.239.01
(Д 003.011.01) на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7 – генетика

Диссертационная работа Данильченко Валерии Юрьевны посвящена молекулярно-генетическому изучению этиологии наследственных форм потери слуха в некоторых регионах Южной Сибири. Актуальность работы заключается в том, что врожденная глухота является одним из наиболее частых наследственно-обусловленных заболеваний (встречается 1 на 1000 новорожденных). Поскольку врожденная или возникшая в раннем детском возрасте глухота не имеет этиотропного лечения, то знание молекулярно-генетической природы подобных заболеваний необходимо не только для ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования, но и представляет фундаментальную основу для создания методов лечения в будущем. В настоящее время известно о широком разнообразии генетических причин наследуемых форм потери слуха, обусловленных сложностью физиологических процессов звуковосприятия. Более того, вклад тех или иных генов в развитие врожденных нарушений слуха существенно варьирует в зависимости от географии и популяционной структуры региона. В связи с этим, целью исследования Данильченко В.Ю. было выявление молекулярно-генетических причин наследственных форм потери слуха и анализ их распространенности в ранее не изученных регионах - среди коренного населения Республики Тыва и Алтай.

Для решения поставленной цели диссертантом была сформирована выборка общей численностью 548 человек (250 индивидов с нарушением слуха и 298 – контрольная группа, без признаков нарушения слуха). Выборки пациентов исследованы с помощью клинических, функциональных и инструментальных методов исследования, включая компьютерную томографию височных костей. Поиск этиологических причин потери слуха выполнен с помощью современных биоинформационных и молекулярно-генетических методов исследования. Поскольку для большинства наследственных заболеваний, связанных с органами слуха, характерна общая проблема «много генов - один фенотип» (генетическая гетерогенность), диссертантом были реализованы несколько стратегий молекулярно-генетического поиска. Первая стратегия основана на селективном полноэкзомном секвенировании (WES анализ), вторая - на анализе полной нуклеотидной последовательности (прямое секвенирование по Сэнгеру) наиболее вероятных генов-кандидатов. Так, обращает на себя внимание мутационный анализ гена *SLC26A4*, который с одной стороны является масштабным - поскольку был проведен на большой по численности когорте пациентов, а с другой стороны - детальным, т.к. основан на прямом секвенировании кодирующего района этого гена (21 экзон). Несмотря на то, что данная стратегия поиска по отношению к подобным «крупным» генам является весьма трудоемкой и малоприменимой (известно очень мало подобных работ), она позволила получить исчерпывающие данные о спектре и частоте вариантов гена *SLC26A4* в популяциях Южной Сибири и выявить не зарегистрированный ранее нигде в мире уникальный *SLC26A4*-вариант – с.1545T>G р.(Phe515Leu), распространение которого ограничено территорией Республики Тыва.

Теоретическая новизна диссертационной работы Данильченко В.Ю. заключается в том, что с применением современных методов исследования получены новые сведения о специфике распространенности патогенетических вариантов генов *GJB2*, *SLC26A4*, *OTOF*, *RAI1* в популяциях коренного населения Тувы и Алтая. Впервые с применением методов масштабного параллельного секвенирования экзома (WES) выявлены ранее не известные

варианты с.1111G>C p.(Gly371Arg) и с.5254G>A p.(Gly1752Arg) в генах *OTOF* и *RAI1*, вносящие существенный вклад в этиологию потери слуха у населения Республики Алтай. С практической точки зрения полученные результаты о вкладе наследственных причин в общей структуре потери слуха (50.5% – для тувинцев и 34.5% – для алтайцев) могут быть полезны для разработки регионально-адаптированных методов молекулярно-генетической диагностики наследственных нарушений слуха. Кроме того, результаты работы представляют научный и практический интерес для молекулярно-генетических исследований наследственных заболеваний и могут быть использованы для разработки лекционных и практических курсов по генетике человека, при подготовке кадров высшей аттестационной категории.

В целом, в автореферате диссертации Данильченко Валерии Юрьевны в полной мере раскрыта актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Выводы адекватны результатам и соответствуют поставленным задачам. Достоверность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку ключевые результаты исследования были опубликованы в авторитетных научных журналах «Медицинская генетика», «Genes», «Diagnostics» и «PloS One» и неоднократно были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях.

Считаю, что диссертационная работа, выполненная под научным руководством к.б.н. Посух Ольги Леонидовны соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, с изм. внесенными Решением Верховного суда РФ от 21.04.2014 №АКПИ14-115, Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а ее автор Данильченко Валерия Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 - генетика.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.239.01 (Д 003.011.01) на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Зав. научно-исследовательской лабораторией
молекулярной биологии Института естественных наук,
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Стрел

/д.б.н. Федорова Сардана Аркадьевна/

Сведения об авторе отзыва:

ФИО Федорова Сардана Аркадьевна

Ученая степень: доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика)

Должность: Зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии Института естественных наук

Место работы: ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Адрес: 677013, г. Якутск, ул.Кулаковского, д.46

Тел/факс: 7 (4112) 32-13-14

Сайт учреждения: <https://www.s-vfu.ru/>

Личный E-mail: sardanafedorova@mail.ru

Подпись заверяю

Начальник УРМ и СВРЧ



Т.Медведева

Дата: 18.10.22