

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

(Томский НИИЦ)
Академик РАН

Степанов В.А.

«11» ноября 2023 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации

на диссертационную работу Данильченко Валерии Юрьевны «Анализ генетического контроля наследственной потери слуха в популяциях ряда регионов Сибири», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Данильченко Валерии Юрьевны посвящена изучению молекулярно-генетических причин наследственных форм потери слуха и анализу их распространенности у коренного населения Республик Тыва и Алтай.

Несиндромальная (изолированная) наследственная глухота представляет собой генетически чрезвычайно гетерогенную (около 160 локусов) группу моногенных заболеваний, со сходными клиническими проявлениями. При этом генетическая вариабельность имеет выраженные этногеографические особенности. Патогенные варианты в гене *GJB2* являются наиболее частой причиной этой патологии во многих популяциях мира (до 50% случаев в Европе). Вторым по значимости, по крайней мере, для ряда азиатских популяций, является ген *SLC26A4*. Распространенность генетических форм потери слуха, вызываемых дефектами других генов изучена недостаточно, этноспецифические патогенные варианты для многих регионов мира не описаны. В связи с этим, для данной патологии не существует универсальной диагностической генетической панели, что для регионов с высокой распространённостью наследственной глухоты имеет огромное значение. Таким образом, новизна и актуальность исследования

несомненны и продиктованы необходимостью изучения спектра генетических форм наследственной глухоты у коренного населения Республик Тыва и Алтай.

Сформулированные автором задачи исследования в полной мере отражают пути достижения поставленной цели.

Научно-практическая ценность диссертации

В результате работы получена информация о спектре патогенных вариантов генов *SLC26A4*, *OTOF*, *RAI1*, *MT-RNR1* у тувинцев и алтайцев. На основе полученных данных, молекулярно-генетический диагноз можно установить для существенной доли обследуемых пациентов с потерей слуха (50,5% – для тувинцев и 34,5% – для алтайцев). Эти данные могут быть использованы для разработки специфичной ДНК-диагностики наследуемой глухоты для коренного населения Республик Тыва и Алтай. Полученные результаты могут быть использованы для медико-генетического консультирования семей,отягощенных патологией слуха.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

В результате выполнения представленной работы впервые выявлен спектр патогенных вариантов (в том числе и не описанных ранее) гена *SLC26A4*, оценена как их частота, так и частота полиморфных вариантов в популяциях коренного населения Тувы и Алтая, что расширяет мировые данные об аллельном разнообразии этого гена. Информация о спектре патогенных вариантов генов *GJB2*, *SLC26A4*, *OTOF*, *RAI1*, *MT-RNR1* у тувинцев и алтайцев актуальна для разработки специфичной ДНК-диагностики наследуемой глухоты для коренного населения Республик Тыва и Алтай. Применение результатов исследования в практике позволит ускорить процесс постановки диагноза для пациентов.

Объем и структура диссертации

Представленная работа оформлена по классической схеме и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов исследования, Результаты и обсуждения, Заключение, Выводов и Списка литературы. Работа представлена на 145 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, 21 рисунок и 4 приложения. Список литературы включает в себя 284 наименования, в том числе 24 отечественных и 260 зарубежных источника.

Во Введении полностью раскрыты актуальность проблемы, ее новизна и практическая значимость работы. Литературный обзор выполнен очень лаконично (23 страницы), но, вместе с тем, подробно, с привлечением достаточного количества литературы, большинство из которой опубликовано за рубежом.

Материалы и методы описаны подробно (16 страниц). Для выполнения работы использованы самые современные методы молекулярно-генетического анализа. Представлена репрезентативная выборка пациентов

Результаты и обсуждение изложены подробно (49 страниц), хорошим научным языком. Глава представлена тремя разделами, неравными по объему (как описания, так и проделанной работы), но обусловленными логически. В первом разделе главы поэтапно описаны результаты исследования гена *SLC26A4* у коренного населения Республики Тыва и Республики Алтай (поиск патогенных вариантов у пациентов, анализ генотипов и гаплотипов у пациентов с глухотой, анализ частоты выявленных вариантов у населения изученных Республик и территориальные особенности их распространения, анализ распространенности наиболее частой мутации (с.919-2A>G в гене *SLC26A4*) у населения Евразии, поиск доказательств эффекта основателя этой нуклеотидной замены в Туве). Собственно, уже этот фрагмент работы является вполне диссертательным. Однако, автором, помимо этого, был проведен полноэкзомный поиск патогенных вариантов в трех больших родословных из Республики Алтай, описанный во втором разделе главы. В разделе представлены результаты анализа, при котором были описаны две новые мутации (в генах *RAI1* и *OTOF*), для которых также была проведена оценка встречаемости как у пациентов с глухотой, так и в популяциях. Третья и четвертая часть главы посвящена скринингу известной при глухоте патогенной замены m.1555A>G в митохондриальной ДНК (у тувинцев и алтайцев данная замена зарегистрирована не была) и сравнительному анализу распространенности выявленных патогенных вариантов у тувинцев и алтайцев.

В Заключение кратко суммированы результаты проделанной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные данные могут быть использованы для медико-генетического консультирования семей,отягощенных патологией слуха.

Результаты исследования, теоретические положения и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Данильченко Валерии Юрьевны могут быть также использованы в образовательном процессе в медицинских ВУЗах и на кафедрах последипломного образования специалистов при преподавании медицинской генетики.

Информация о спектре патогенных вариантов генов *SLC26A4*, *OTOF*, *RAI1*, *MT-RNR1* у тувинцев и алтайцев актуальна для разработки специфичной ДНК-диагностики наследуемой глухоты для коренного населения Республик Тыва и Алтай.

Выводы работы четко сформулированы и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат полностью соответствует диссертации и отражает основные этапы работы, выводы и результаты. Полученные результаты наглядно оформлены в виде графиков и таблиц. Обсуждение результатов размещено в соответствующих разделах описания результатов.

По теме диссертации опубликованы 7 статей в журналах из перечня ВАК, 1 глава в монографии. Промежуточные этапы обсуждались на научных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности 1.5.7. (03.02.07) – Генетика (биологические науки).

В качестве замечаний стоит отметить, что диссертанту необходимо аккуратнее использовать терминологию. Например, на стр. 100 присутствует фраза «...определена доля «генетических случаев» потери слуха в выборках тувинских и алтайских пациентов – 50.5% и 34.5%, соответственно». Это не совсем верно. О "генетических случаях" можно говорить после полногеномного скрининга у всех пациентов, что в настоящее время вряд ли возможно. В этом же случае можно говорить только о проценте случаев с генетически подтвержденным диагнозом. Подобных моментов в тексте не очень много, но они присутствуют. Высказанные замечания не носят принципиального характера, не затрагивают сути научных выводов, сделанных диссертантом, и не умаляют значения представленной работы.

Заключение

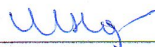
Диссертационная работа Данильченко Валерии Юрьевны на тему «Анализ генетического контроля наследственной потери слуха в популяциях ряда регионов Сибири» является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, ред. от 01 октября 2018 г. №1168, ред. от 20.03.2021 №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Данильченко Валерия Юрьевна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. (03.02.07) – Генетика.

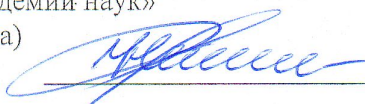
Отзыв ведущей организации заслушан и утвержден на семинаре лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(протокол № 13 от «19» сентября 2022 года).

Руководитель лаборатории популяционной генетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
д-р мед. наук (03.02.07 – генетика)
Назаренко Мария Сергеевна



Научный сотрудник лаборатории популяционной генетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
канд. биол. наук (03.02.07 – генетика)
Бабушкина Надежда Петровна



Подпись д-ра мед. наук М.С. Назаренко и
канд. биол. наук Н.П. Бабушкиной удостоверяю
Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
кандидат биологических наук
Хитринская Ирина Юрьевна



634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д.5.
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»,
Сайт организации: <http://www.tnmc.ru/>
e-mail: center@tnmc.ru
телефон: +7 (3822) 51-10-39