

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Балашовой Марии Сергеевны на тему «Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма болезни Вильсона-Коновалова», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика и 14.01.04 – Внутренние болезни.

Диссертационная работа Балашовой Марии Сергеевны посвящена актуальной проблеме – клиничко-генетическому исследованию болезни Вильсона-Коновалова (БВК), обусловленной избыточным накоплением в организме меди вследствие мутаций в гене медь-транспортирующей АТФазы *ATP7B*. В настоящее время известно более 900 различных мутаций в гене *ATP7B*, спектр которых в различных популяциях и этнических группах очень разнообразен. Клинические проявления БВК также отличаются выраженным полиморфизмом, в значительной степени обусловленным генетическими особенностями каждого больного. В связи с появлением новых высокотехнологичных методов, в частности секвенирования нового поколения, появилась возможность быстрого и точного определения у пациентов с БВК молекулярного дефекта, приводящего к развитию заболевания, что является одним из основных факторов, позволяющих своевременно провести диагностику заболевания и назначить терапию.

В диссертационной работе Балашовой М.С. проведено определение частоты и спектра мутаций в гене *ATP7B* у российских пациентов с БВК и их родственников, а также изучение особенностей клинических проявлений у пациентов с БВК. Диссертация изложена на 135 страницах текста, содержит 21 таблицу и 17 рисунков, указатель литературы включает 212 источников, из которых 28 отечественных и 184 зарубежных. Исследование выполнено на достаточной по объему для исследования орфанного заболевания выборке: 81 пациент с БВК, 10 родственников и 178 человек контрольной группы. Всем пациентам проведено трехэтапное исследование, включающее медико-генетическое консультирование, анализ клиничко-лабораторных данных, молекулярно-генетическое исследование. Поиск мутаций и полиморфных вариантов проводился с применением различных методов, включая высокоэффективное секвенирование с использованием таргетной NGS-панели, включающей ген *ATP7B* и потенциальные гены-модификаторы: *HFE*, *COMMD1*, *XIAP*, *CFTR*, *APOE*, *PRNP*, а также стандартные молекулярно-генетические методы - ПЦР, ПДРФ-анализ.

В результате выполненного исследования авторами обнаружен 31 патогенный вариант в гене *ATP7B*. У 96% пациентов с помощью NGS выявлены мутации на обеих хромосомах. Мажорная в европейских популяциях мутация p.His1069Gln обнаружена в гомо- или гетерозиготном состоянии у 72,9% больных, с аллельной частотой 51,85%. Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *ATP7B* в контрольной группе составила 1:89. При изучении клиничко-картины заболевания показано, что БВК характеризуется выраженным полиморфизмом клиничко-проявлений, широким диапазоном возраста манифестации заболевания, преимущественным поражением печени при дебюте заболевания. При оценке корреляции типа мутаций и тяжести течения БВК отмечена тенденция более тяжелого течения заболевания при мутациях, приводящих к значительным нарушениям процессинга белка.

Автореферат диссертационной работы написан в традиционном стиле, полностью отражает все этапы данного исследования, является информативным кратким отражением

выполненного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и обоснованно вытекают из полученных данных. По результатам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, из которых 2 – в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Принципиальных замечаний по автореферату нет, однако хочется отметить, что поскольку каждая этническая группа имеет характерный спектр мутаций в гене *ATP7B*, авторам следовало бы указать в диссертации и автореферате этническую принадлежность пациентов, а не только регион их происхождения.

Таким образом, по актуальности темы исследования, методическому уровню и новизне полученных данных диссертационная работа Балашовой Марии Сергеевны «Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма болезни Вильсона-Коновалова», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной для медицинской генетики проблемы. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации NQ 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Балашова Мария Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика и 14.01.04 – Внутренние болезни.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих данных в работе диссертационного совета Д.208.072.16 по работе Балашовой Марии Сергеевны.

И.о. зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, к.м.н., д.б.н., профессор РАО

450054, г.Уфа, Пр.Октября, 71,
тел. 8 (347)2356088,
e-mail: molgen@anrb.ru, carunas@list.ru.

Карунас Александра Станиславовна

17.05.2019

Подпись д.б.н. Карунас А.С. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук



Гималов Фуат Рамазанович