

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Балашовой Марии Сергеевны  
«Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма  
болезни Вильсона-Коновалова» на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям  
03.02.07 – генетика (медицинские науки), 14.01.04 – внутренние болезни

Вильсона-Коновалова (БВК) относится к категории орфанных заболеваний, связанное с нарушением метаболизма меди, приводящее к тяжелому поражению центральной нервной системы и внутренних органов. В связи со значительной вариабельностью клинических проявлений болезни на практике часто возникают сложности со своевременной постановкой диагноза. Именно ранняя диагностика БВК позволяет своевременно назначить патогенетическую терапию, направленную на выведение из организма излишков меди и тем самым обеспечить благоприятный прогноз для жизни и здоровья пациента. Реализация идеи доклинической диагностики БВК может быть достигнута благодаря использованию таргетного секвенирования генов, ответственных за развитие болезни, в семьях пациентов.

В кандидатской диссертации Балашовой Марии Сергеевны наглядно продемонстрирована эффективность использования технологии секвенирования следующего поколения (NGS) для поиска мутаций в гене *ATP7B* у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Фактически впервые в России проведено таргетное секвенирование гена *ATP7B* методом NGS у 81 пациента с БВК, что позволило обнаружить 31 мутацию, из которых 3 потенциально патогенные мутации с.1870-8A>G, с.1971dupC, с.3036dupC были выявлены впервые. Балашовой М.С. показаны особенности клинической картины, как при классических случаях, так и при стертом течении заболевания, а также в случаях сочетания БВК с другими моногенными болезнями. При исследовании связи генотипов и тяжести

болезни Вильсона-Коновалова автором обнаружена общая тенденция, указывающая на более тяжелое течение БВК при мутациях, потенциально приводящих к значительным нарушениям процессинга белка – nonsense, frameshift, splicing мутации.

В разделе «практические рекомендации» диссертантом обосновано проведение молекулярно-генетического тестирования пациентов с поражением печени неуточненной этиологии, а также sibсам, детям и супругам пациентов с БВК. Такие меры позволят выявить заболевание на досимптоматической стадии, своевременно назначить медь-выводящие препараты и избежать появления большинства клинических проявлений БВК. Кроме того, выявление мутаций гена *ATP7B* дает возможность определить прогноз БВК для потомства и предложить меры первичной профилактики рождения больного ребенка.

В автореферате четко представлены цель и задачи работы, сформулированы научная и практическая значимость, определены основные положения, выносимые на защиту. Стиль изложения материала автореферата, таблицы и рисунки способствуют более полному раскрытию сути исследования. Методы, использованные в работе, являются современными и соответствуют поставленным задачам. Работа выполнена на репрезентативной выборке больных БВК с адекватной статистической обработкой данных, что позволяет судить о высоком научно-методическом уровне представленных результатов. По результатам исследования опубликовано 3 статьи в журналах из списка ВАК МОН РФ, а также 1 статья в иностранном журнале.

Замечаний к оформлению и содержанию автореферата нет.

Таким образом, диссертационное исследование Балашовой Марии Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 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 её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – генетика, 14.01.04 – внутренние болезни.

Профессор кафедры биологии, медицинской генетики  
и экологии,

директор научно-исследовательского института

генетической и молекулярной эпидемиологии

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Полоников А.В.

25.04.2019



Сведения об авторе отзыва:

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 305041, г. Курск, ул. К.Маркса. 3. Тел. +7(4712)588-137. E-mail: polonikov@rambler.ru