

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

Диссертационная работа Балашовой Марии Сергеевны посвящена определению характерного спектра мутаций гена *ATP7B* среди российских пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (БВК), а также изучению клинического полиморфизма данного заболевания. БВК представляет собой наследственное орфанное заболевание, ключевым звеном патогенеза которого является накопление меди в различных органах и тканях, приводящее к развитию широкого многообразия симптомов: от поражения печени до неврологических проявлений и других внепеченочных нарушений. В связи с тем, что данную патологию зачастую трудно диагностировать с помощью клинических и биохимических методов в начальных стадиях заболевания, молекулярно-генетическое исследование играет существенную роль в своевременном выявлении БВК, что принципиально важно для раннего начала патогенетической терапии и профилактики развития опасных для жизни осложнений. Описано значительное число мутаций в гене *ATP7B*, а спектр мутаций уникален для разных популяций и недостаточно исследован среди населения России. Актуальность и значимость исследования, проведенного диссертантом, не вызывает сомнения.

Автор собрал и проанализировал уникальный материал (выборка, состоящая из 81 пациентов с БВК и 10 их ближайших родственников, а также 178 здоровых людей). С помощью метода таргетного NGS (секвенирование следующего поколения) в группе пациентов была выявлена 31 мутация гена *ATP7B*, в том числе 3 ранее не описанные мутации. Анализ клинических данных показал широкую вариабельность возраста манифестации БВК (от 5 до 45 лет, в среднем – $18,57 \pm 8,2$ года), а также значительное разнообразие клинических проявлений. Обращает на себя внимание проблема поздней диагностики БВК. Кроме того, проведена попытка оценить связь генотипа и тяжести течения БВК. Несмотря на отсутствие статистически значимых результатов, продемонстрирована тенденция к более тяжелому течению

заболевания при наличии у пациента мутаций типов нонсенс и фреймшифт, а также мутаций сайта сплайсинга. На основании результатов исследования сформулированы практические рекомендации относительно применения молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления БВК, актуальные для врачей-генетиков, неврологов, гастроэнтерологов и терапевтов.

Работа Балашовой М.С., безусловно, обладает высокой степенью новизны и научной значимости. Материалы диссертационного исследования широко освещались в российских и зарубежных журналах. Большой личный вклад автора в диссертационное исследование свидетельствует о его высокой квалификации.

Таким образом, автореферат кандидатской диссертации Балашовой Марии Сергеевны свидетельствует о том, что диссертация «Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма болезни Вильсона-Коновалова» соответствует 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 - Балашова Мария Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – генетика, 14.01.04 – внутренние болезни.

ведущий врач-генетик
ООО «Центр генетики и репродуктивной
медицины «ГЕНЕТИКО», кандидат
медицинских наук

Ветрова Наталья Владимировна

ул. Губкина, 3 корпус 1, Москва, 117312
e-mail: vetrovanv@genetico.ru

тел.: 8 (800) 250-90-75



Подлинность подписи Ветровой Н.В.
Ведущий специалист по кадрам

«заверяю».

Колчева Олеся Игоревна