

УТВЕРЖДАЮ
Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Российский научный
центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»,

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Белов Юрий Владимирович




_____ 2019 г.

Отзыв ведущей организации

О научно-практической значимости диссертационной работы Балашовой Марии Сергеевны на тему «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

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Балашовой Марии Сергеевны направлена на изучение болезни Вильсона-Коновалова (БВК) – орфанного генетического заболевания, возникающего вследствие нарушения обмена меди. Согласно результатам многочисленных исследований, при БВК имеет место поражение различных систем и органов, что обуславливает выраженный полиморфизм клинических проявлений заболевания. Принято считать, что распространенность БВК составляет 1:30000, но исследования последних лет показывают, что истинная частота заболевания значительно выше. Учитывая низкую осведомленность о генетической патологии среди врачей амбулаторного звена, а также неспецифичность симптомов, не вызывает удивления то, что диагностика БВК часто критически запаздывает, а вместе с

ней - и назначение патогенетической терапии. БВК встречается во всех странах мира, однако спектр мутаций гена *ATP7B*, приводящих к заболеванию, широко варьируется в разных популяциях. В России крупных исследований, посвященных изучению разнообразия мутаций в гене *ATP7B* и клинических проявлений при БВК, ранее не проводилось. Новый подход в обследовании (таргетное NGS – секвенирование следующего поколения) позволяет выявить редкие и ранее не описанные мутации в гене *ATP7B* и расширить таким образом представление о спектре возможных патогенных вариантов. Высокая информативность подобного исследования дает возможность раннего выявления БВК, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений БВК, инвалидизации и смертности. Таким образом, очевидно, что вопросы, затрагиваемые в диссертационной работе Балашовой М.С., актуальны и значимы для науки и клинической практики.

Связь работы с планом исследований соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Балашовой М.С. «Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма болезни Вильсона-Коновалова» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Используя междисциплинарный подход, Балашова М.С. обследовала группу пациентов с БВК (81 человек) и 10 их ближайших родственников, а также контрольную группу здоровых людей. В результате работы проведено секвенирование гена *ATP7B* методом таргетного NGS и проанализирован спектр выявленных при этом вариантов. Интересно то, что второй по частоте неожиданно оказалась мутация с.3190G>A (p.Glu1064Lys), ранее не рассматривавшаяся в качестве мажорной и не включенная в используемые панели на частые мутации. Впервые обнаружено 3 ранее не описанных вероятно патогенных варианта в гене *ATP7B*. Исследованы клинические

особенности БВК и приведены клинические наблюдения, демонстрирующие редкие сочетания одновременного присутствия двух моногенных заболеваний, а также случаи стертого течения БВК, характеризующиеся сложностью диагностики. В ходе исследования были разработаны рекомендации по использованию молекулярно-генетического тестирования, способствующие ранней диагностике БВК у молодых пациентов с поражением печени неясной этиологии и сибсов пациентов с БВК. Объем исследования и выбор использованных методов исследования позволяют сделать заключение, что в методологическом отношении представленная работа современна, достоверна и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационная работа Балашовой М.С. имеет научно-практическую значимость для генетики и внутренних болезней. Проведённое исследование спектра мутаций в гене *ATP7B* методом NGS позволяет рекомендовать включение мутации с.3190G>A (p.Glu1064Lys) в тест на частые мутации при БВК, а также расширяет представления о разнообразии мутаций среди пациентов с БВК в нашей стране. Исследование частоты непатогенных вариантов в гене *ATP7B* является существенным заданием для дальнейших исследований в области генетики БВК, в том числе для установления генотип-фенотип корреляции. При широком внедрении в клиническую практику полученных в ходе исследования результатов становятся возможным более раннее выявление БВК, что повышает эффективность лечения и профилактики серьезных осложнений.

По материалам диссертации опубликовано печатных 12 работ, из них 3 полнотекстовых статьи – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Работа проведена на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики, которые были подобраны адекватно поставленным задачам.

Полученные научные и практические данные внедрены в работу в отделении гепатологии Университетской клинической больницы №2, гепатологическом отделении Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы практикующими врачами генетиками, терапевтами, гастроэнтерологами, неврологами, а также могут служить научно-практической базой для дальнейших исследований. Полученные данные могут быть применены в педагогическом процессе в медицинских высших учебных заведениях при обучении студентов, подготовке ординаторов, врачей в рамках постдипломного образования.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи на 135 страницах печатного текста, имеет традиционную структуру построения и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего 212 источников, из них 28 - отечественных и 184 - зарубежных авторов. Текст написан хорошим литературным языком. Иллюстративный материал представлен 21 таблицей, и 17 рисунками, облегчающими восприятие материала.

Представленная автором цель исследования соответствует названию научной работы, а задачи исследования логично вытекают из поставленной

цели. Во введении представлены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, которые полностью отражают этапы достижения поставленной цели. Результаты собственных исследований изложены последовательно, с выделением заслуживающих внимания аспектов молекулярно-генетического и клинического обследования.

В рамках диссертационной работы проведен анализ большого количества клиничко-экспериментальных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных вопросам генетики и клинических особенностей БВК. Изучены современные диагностические методы. На основании вышеизложенного обоснована концепция настоящего исследования, его цель и задачи. Положения диссертации основаны на достаточном количестве клинических наблюдений и тщательном анализе собранного материала с применением современных статистических программ.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Заключение

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Балашовой Марии Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., N2 842 (в редакции от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Балашова Мария Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – генетика (медицинские науки), 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв на диссертационную работу Балашовой Марии Сергеевны, выполненную по теме «Оценка спектра мутаций гена *ATP7B* и клинического полиморфизма болезни Вильсона-Коновалова», был заслушан, обсужден и утвержден на научном межотделенческом заседании, протокол № 7 от «15» апреля 2019 г.

Заведующая лабораторией
медицинской генетики РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского,
доктор медицинских наук, профессор



Заклязьминская Е.В.

Подпись Заклязьминской Е.В. «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»



Ю.В. Полякова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2,
телефон 8 (499) 246-95-63, e-mail: nrccs@med.ru;
[http: www.med.ru](http://www.med.ru)