ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Баязутдиновой Гульнары Маратовны** на тему **«МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА»**, представленной в диссертационный совет Д 001.016.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертационная работа Баязутдиновой Гульнары Маратовны посвящена поиску молекулярно-генетических причин тяжелой наследственной патологии – болезни Вильсона-Коновалова (БВК), связанной с избыточным накоплением в организме и токсическим воздействием меди, сочетанным с поражением внутренних органов и головного мозга. Болезнь Вильсона-Коновалова относится к наследственным заболеваниям, для которых существует этиотропная терапия, связанная с применением медьэлиминирующих препаратов (d-пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат и унитиол). Вовремя начатая терапия позволяет избежать тяжелых последствий избыточного накопления меди в организме. Диагностировать данную болезнь, до того как произойдут органические поражения: печени, мозга, глаз или других органов, бывает довольно сложно. В связи с этим, учитывая с одной стороны - тяжесть заболевания, а с другой - вероятность достижения ремиссии болезни (при приеме медьэлиминирующих препаратов) тема диссертационного исследования Баязутдиновой Г.М., посвященная поиску молекулярно-генетических причин и разработке способов ДНК-диагностики данного заболевания (проведение которой, в отличие от других методов, возможно и в доклинический период), несомненно, является актуальной для медицинской генетики и представляет как фундаментальный, так и прикладной интерес.

Целью исследования диссертационной работы Гульнары Маратовны являлся поиск молекулярно-генетических причин развития БВК на масштабной (для редкой болезни) выборке российских пациентов, которая аккумулировалась более 10 лет, в период с 2006 по 2017гг. Всего в исследование были включены образцы ДНК 431 пациента, а в качестве контрольных образцов – были использованы образцы ДНК одной тысячи человек (550 мужчин и 450 женщин). Ген *ATP7B*, который экспрессируется в клетках печени, мозга, почках и лимфоузлах является основным, но не единственным геном, мутации в котором вызывают развитие БВК. Кроме того, ген *ATP7B* является довольно крупным по размерам – он состоит из 21 экзона, и, к настоящему времени в его нуклеотидной последовательности в международных базах данных анонсировано более 900 различных мутаций. В связи с этим, для более эффективного поиска молекулярно-генетических причин развития БВК в работе Гульнары Маратовны были применены разнообразные молекулярно-генетические методы и подходы, основанные на вариациях полимеразной цепной реакции: MLPA, ПДАФ; включая самые современные, такие, например как: метод массивного параллельного секвенирования (МПС), который был применен для поиска мутаций в 15 генах, контролирующих обмен меди и железа.

В результате, автором получен 90% результат доли выявляемости каузативных вариантов, ответственных за развитие БВК. Так, у больных с БВК было выявлено 66 различных вариантов нуклеотидной последовательности гена *ATP7B*, из них 24 варианта, ранее не описаны в литературе / не были анонсированы в базах данных. Самой частой причиной БВК в России оказался вариант c.3207C>A (p.His1069Gln) (доля которого составила 50% среди всех мутантных хромосом), распространению которого на территории Европы способствовал эффект основателя. В настоящей работе, на выборке российских пациентов с БВК, этот популяционный эффект, также был подтвержден с помощью гаплотипического анализа двух STR-маркеров (D13S228 и D13S316), близкорасположенных к гену *ATP7B*. Научная новизна и теоретическая значимость исследования заключается не только в полученных новых сведениях о спектре и частоте мутаций гена *ATP7B*, но и в том, что в настоящей диссертационной работе, впервые обнаружены, довольно часто встречающиеся, неописанные ранее в других странах *ATP7B*-мутации: c.3036insC, c.4125-2A>G и c.1770insT, распространение и накопление которых, вероятно связано с особенностями формирования

генофонда и генетической историей народов нашей страны. На основе полученных результатов, автором успешно разработана и применена в работе система детекции частых патогенных вариантов: p.His1069Gln и частых инсерций/делеций в гене *ATP7B,* а также предложен оптимальный алгоритм ДНК диагностики БВК, наиболее приемлемый для российских пациентов, что очень важно с практической точки зрения.

Достоверность и обоснованность полученных результатов в работе Г.М. Баязутдиновой не вызывает сомнений: это обусловлено репрезентативностью масштабной выборки российских пациентов, которая аккумулировалась более 10 лет, современным уровнем молекулярно-генетических методов анализа, включая массивное параллельное секвенирование, выбором адекватных биоинформационных и статистических методов оценки полученных результатов. Основные положения диссертации хорошо аргументированы и полностью соответствуют полученным результатам. Результаты исследования неоднократно были представлены и обсуждены на международных и российских научных конференциях. Результаты опубликованы в 10 печатных работах, в том числе, 6 работ - в авторитетных рецензируемых ВАК изданиях из которых - одна статья в журнале «Генетика», цитируемом в международных базах данных Web of Science и Scopus.

В целом, в автореферате полностью дана общая характеристика работы, раскрыта актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Считаю, что представленная работа, выполненная под научным руководством к.м.н. Щагиной О.А. и д.б.н., проф. Полякова А.В. соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), а ее автор **Баязутдинова Гульнара Маратовна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - «генетика».

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета Д 001.016.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Руководитель лаборатории молекулярной генетики
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

_____/к.б.н. Барашков Николай Алексеевич/

Сведения об авторе отзыва:
Барашков Николай Алексеевич
кандидат биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика)
Должность: руководитель лаборатории молекулярной генетики
Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
Адрес: 677010, г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Сергеляхское шоссе, д.4
Тел/факс: +7(4112) 32-19-81
Сайт учреждения: http://mednauka.com/
Личный E-mail: barashkov2004@mail.ru

Подпись Барашкова Н.А. заверяю
Начальник отдела кадров
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

ОТДЕЛ КАДРОВ

_____/Дмитриева Туйара Евсеевна/

Дата: 28.10.2019