

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яковлевой Александры Еремеевны
«Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной
хондродисплазии в Якутии» представленной на соискание учёной степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Диссертационное исследование А.Е. Яковлевой посвящено изучению наследственной патологии скелета – множественной экзостозной хондродисплазии (МЭХД) с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования. Данное аутосомно-доминантное заболевание относится к физарным дисплазиям с нарушениями формирования ростковой эпифизарной пластинки. Интенсивное прогрессирование заболевания приходится на период физиологического роста скелета в детском и юношеском возрасте. В разных мировых популяциях частота встречаемости МЭХД составляет 1 случай на 50 000 населения, что относит её к частым наследственным заболеваниям.

Сдавливание крупных кровеносных сосудов и проводящих путей нервной системы экзостозами, образующимися в период роста и развития организма, является показанием для многократных хирургических вмешательств по их удалению в детском и юношеском возрасте. Возникающие при этом деформации костей приводят к их укорочению и инвалидизации больных, а также косметические дефекты снижают качество жизни. Кроме того, известны случаи злокачественной трансформации экзостозов хрящевой и костной тканей.

Клиническое течение заболевания зависит от генетической гетерогенности вызвавших её причин. На современном этапе изучения данной патологии известны два гена *EXT1* и *EXT2*, в которых установлены 500 и 400 патологических вариантов соответственно, являющихся причиной возникновения МЭХД. Спектр генов, ответственных за развитие заболевания может быть расширен за счёт участия гена *EXT3* в патологическом процессе.

Изучение молекулярно-генетических причин развития множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии, регионе с известными очагами накопления наследственной патологии, представляется актуальной фундаментальной задачей медицинской генетики.

Цель работы сформулирована чётко и кратко. Задачи исследования, поставленные диссертантом, соотносятся с целью работы, отражают этапы выполнения работы в целом. Полученные выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается современным уровнем применённых молекулярно-генетических методов исследования, биоинформатического и статистического анализа данных секвенирования.

В работе А.Е. Яковлевой впервые получены эпидемиологические данные о распространенности множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии. Наибольшая частота заболеваемости установлена среди коренного якутского населения. Впервые проведено поисковое молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК представителей 31 поражённой семьи для идентификации патологических вариантов генов *EXT1* и *EXT2* методом массового параллельного секвенирования и секвенирования по Сэнгеру. По результатам молекулярно-генетических исследований впервые установлены 3 новые, ранее неописанные мутации с.970delT (p.Tyr324Phefs*35), с.1003delC (p.Leu335Trpfs*24), с.1703_1713delCGGTGCTTTCA (p.Thr568Asnfs*16)) в гене *EXT1*.

Кроме того, выявлены 7 ранее известных мутаций в генах *EXT1* и *EXT2*. В якутской этнической группе идентифицированы 2 мажорные мутации – с.310delA (p.Ile104fs*8) в экзоне 2 и с.751C>T (p.Gln251*) в экзоне 5 гена *EXT2*, для которых впервые разработаны диагностические алгоритмы и внедрены в практику медико-генетического консультирования региона.

Полученные в ходе настоящего диссертационного исследования данные расширили патологический спектр мутаций в генах *EXT1* и *EXT2*, улучшили понимание этиологии множественной экзостозной хондродисплазии, что может способствовать ранней диагностике заболевания, прогнозу клинического течения и профилактике инвалидизирующих исходов.

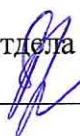
По теме диссертации опубликованы 13 работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, основные положения, выносимые соискателем на защиту, обсуждались на российских и международных конференциях.

Таким образом, структура и содержание диссертационной работы Яковлевой Александры Еремеевны на тему «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии», соответствует требованиям пункта 9, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г. и др.), и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Я, Еремина Елена Робертовна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Заведующая медико-генетической консультацией
Государственного автономного учреждения
здравоохранения «Республиканский перинатальный центр»
министерства здравоохранения Республики Бурятия

Кандидат медицинских наук (шифр специальности 03.02.07)  Еремина Елена Робертовна

Подпись Ереминой Е. Р. заверяю начальник отдела
кадров ГАУЗ РПЦ МЗ РБ Смолина В.Н. 

Сведения об организации:

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр» министерства здравоохранения Республики Бурятия
670047 г.Улан-Удэ, ул. Пирогова, д.15Б,
телефон +7-3012-37-33-17(<https://rpc03.ru> , e-mail: rpc@mail.ru)

