

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Лопаткиной Марии Евгеньевны
«Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных микроделений и
микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 1.5.7. – Генетика**

Диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны посвящена актуальному направлению медицинской генетики – разработке подходов к диагностике и изучению вариаций числа копий участков ДНК (CNV). Стремительное развитие высокотехнологичных методов детекции CNV (таких как хромосомный микроматричный анализ и секвенирование нового поколения) позволяет выявлять большое число микроструктурных хромосомных aberrаций. Однако, использование этих методов для детекции CNV может быть сопряжено со сложностью интерпретации полученных результатов. Разработка и внедрение в практику методики получения и анализа персонифицированных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от пациентов с уникальными микроструктурными aberrациями хромосом позволяет изучить патогенез заболевания на молекулярном уровне, улучшить интерпретацию клинических эффектов и оценки патогенетической значимости вновь обнаруженных хромосомных мутаций. В диссертационной работе, в качестве модельной системы использовалась культура нейронов, полученных из ИПСК пациентов с реципрокной хромосомной перестройкой - микроделением и микродупликацией 3p26.3, затрагивающей ген *CNTN6*, что позволило охарактеризовать молекулярные эффекты вариабельности числа копий этого гена на транскриптомном уровне.

Были получены новые, уникальные данные о транскриптомных эффектах в нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с CNV затрагивающими ген *CNTN6*. В работе соискателя было показано, что нейроны, характеризуются множественными изменениями транскрипционной активности генов, локализованных как в пределах, так и вне региона хромосомной перестройки. При этом, изменение экспрессии затрагивает преимущественно гены, продукты которых вовлечены в нейрогенез и синаптическую передачу.

Было установлено, что доминирующим эффектом является снижение транскрипции общих дифференциально экспрессирующихся генов, по сравнению с нормальной копийностью гена *CNTN6*.

Достоверность сделанных выводов определяется целостным подходом к научному исследованию и обеспечивается использованием современных молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов, применением современных клеточных технологий репрограммирования соматических клеток. Анализ материала был проведен с использованием современных методов статистической обработки. Совокупность научных и прикладных результатов диссертации имеет существенное значение для развития генетики. Материалы диссертационного исследования были освещены в российских и зарубежных журналах, разработана новая медицинская технология «Алгоритм молекулярно-цитогенетической диагностики микроструктурных хромосомных aberrаций в сегменте 3p26.3 у детей с недифференцированной умственной отсталостью».

Автореферат Лопаткиной Марии Евгеньевны соответствует содержанию диссертационной работы и её основным положениям. Автореферат изложен на 24

страницах машинописного текста и содержит все необходимые разделы: общую характеристику работы, изложение основного содержания исследования, описание материалов и методов, результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Полученные результаты наглядно представлены в таблицах и рисунках. Также в автореферате представлен список печатных работ соискателя по теме диссертационной работы и список сокращений.

Результаты диссертационной работы соискателя опубликованы в 19 печатных работах, в том числе в 7 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (5 из них индексируются в Scopus/ Web of Science).

Принципиальных замечаний по автореферату диссертационной работы нет.

Таким образом, диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны на тему «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на актуальную тему, имеет несомненное научно-практическое значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат биологических наук



Маркова Жанна Геннадьевна

03.10.2022 г.

Личную подпись Марковой Жанны Геннадьевны заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1

Тел.: +7 (499) 612-86-07.

E-mail: mgnc@med-gen.ru

Сайт организации: <https://med-gen.ru/>