

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.208.072.16 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 02.03.2021 г. № 2

О присуждении Савостьянову Кириллу Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов» по специальности 03.02.07 – Генетика принята к защите 24.11.2020 г. протокол № 2 диссертационным советом Д 208.072.16 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №506/нк от 24.05.2017 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Савостьянов Кирилл Викторович, 1977 года рождения, в 2000 г. окончил факультет биотехнологии Московской государственной академии тонкой химической технологии им М.В. Ломоносова, в 2002 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Генетические маркеры диффузного токсического зоба и сахарного диабета типа 1» по специальности: 03.00.03 –Молекулярная биология в диссертационном совете Д217.013.01 при ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов»

В период подготовки диссертации (с 2014 г. по 2019 г.) Савостьянов Кирилл Викторович являлся заведующим лабораторией молекулярной генетики и медицинской геномики, а также начальником Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В настоящее время работает в должности начальника Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Научный консультант:

Гинтер Евгений Константинович – академик РАН, доктор биологических наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Сломинский Петр Андреевич – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», заместитель директора по научной работе, лаборатория молекулярной генетики наследственных болезней, заведующий;

Назаренко Людмила Павловна – доктор медицинских наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, заместитель директора по научной и лечебной работе, лаборатория наследственной патологии, руководитель

Хусаинова Рита Игоревна – доктор биологических наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский медико-генетический центр, заместитель директора по лабораторно-диагностической работе, Башкирский государственный

медицинский университет, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, профессор

Ведущая организация: Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа), в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором Хидиятовой Ириной Михайловной, заведующим лабораторией молекулярной генетики человека ИБГ УФИЦ РАН, и утвержденном директором ИБГ УФИЦ РАН доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАО, академиком Академии наук Республики Башкортостан Хуснутдиновой Эльзой Камилевной (пр. №2 от 10.02.21г.), указывает, что диссертационная работа Савостьянова Кирилла Викторовича «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности по специальности 03.02.07 – Генетика, выполненная при консультировании академика РАН, доктора биологических наук, профессора Гинтера Евгения Константиновича, является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, осуществлено решение научной проблемы совершенствования ранней диагностики и прогнозирования редких наследственных заболеваний, имеющих патогенетическое лечение, своевременное получение которого позволяет приостановить необратимые, а в большинстве случаев фатальные изменения органов и тканей пациентов, имеющих в своем геноме патогенные генетические дефекты, а также изложены научно-обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие медицины и системы здравоохранения Российской Федерации.

По актуальности выбранной темы, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Савостьянова К. В. соответствует

требованиям пунктов 9–11, 13–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Соискатель имеет 79 научных трудов, в том числе в 2 монографии и 27 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Кроме того соискателем получены 2 патента на изобретения Российской Федерации (№ 2621161, № 2621162), разработаны клинические рекомендации по пяти нозологиям. Общий объем публикаций составил 17,75 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 96,03 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Савостьянов, К.В. Клиническое применение массивного параллельного секвенирования в молекулярной диагностике наследственных болезней накопления гликогена среди детского населения России / К.В. Савостьянов, А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова, И.С. Жанин, А.А. Пушков, Е.Н. Басаргина, А.Г. Никитин, А.С. Потапов, А.В. Пахомов, А.А. Баранов // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 132–139.

2. Савостьянов, К.В. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования / К.В. Савостьянов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Н. Басаргина, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, А.А. Пушков, И.С. Жанин, Н.А. Сдвигова, В.Ю. Луканина, А.Г. Никитин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 242–253.



DOI: 10.15690/vramn872

3. Савостьянов, К.В. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей / К.В. Савостьянов, Н.Н. Мазанова, А.А. Пушков, П.В. Ананьин, А.В. Сухоженко, П.В. Смирнов, Н.А. Маянский, А.Н. Цыгин, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 71–78.

4. Chistiakov, D.A. Molecular Characteristics of Patients with Glycosaminoglycan Storage Disorders in Russia / D.A. Chistiakov, K.V. Savost'yanov, A.A. Pushkov, A.G. Nikitin, A.V. Pakhomov, N.V. Zhurkova, L.M. Kuzenkova, N.D. Vashakmadze, T.V. Podkletnova, A.K. Gevorkyan, L.S. Namazova-Baranova, N.A. Mayansky, A.A. Baranov // Clinica Chimica Acta. – 2014. – Vol. 436. Pp. 112–120. DOI: 10.1016/j.cca.2014.05.010

5. Moiseev, S. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program / S. Moiseev, V. Fomin, K. Savostyanov, A. Pushkov, A. Moiseev, A. Svistunov, L. Namazova-Baranova // Nephron. – 2019. – Vol. 141, no. 4. – Pp. 249–255. DOI: 10.1159/000495886

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Сметаниной Натальи Сергеевны - доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Лукиной Елены Алексеевны - доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, эксперта Министерства здравоохранения Российской Федерации по болезни Гоше;

Моисеева Сергея Валентиновича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Куцева Сергея Ивановича – член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, директора ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главного внештатного специалиста по медицинской генетике Минздрава России;

Длина Владимира Викторовича - доктора медицинских наук, профессора, директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов для российской фундаментальной науки и медицины. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора биологических наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук Назаренко Людмила Павловна и доктор биологических наук Сломинский Петр Андреевич и Хусаинова Рита Игоревна являются ведущими специалистами в области диагностики и лечения редких наследственных заболеваний, имеющие большое количество работ по тематике диссертационной работы Савостьянова Кирилла Викторовича.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук является одним из ведущих российских учреждений по изучению наследственных заболеваний генетической этиологии; учреждение способно дать объективную оценку новизне диссертационной работы, практической значимости полученных результатов, а также оценить вклад полученных результатов в развитие современной медицинской науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложена оптимизация первичной биохимической диагностики болезни Фабри и болезни Гоше с помощью определения концентрации субстратов глоботриаозилсфингозина и гликозилсфингозина, цистиноза при помощи измерения концентрации цистина в полиморфноядерных лейкоцитах крови, стабилизированных раствором этилмалеимида, а также молекулярно-генетической диагностики болезни Фабри, болезни Гоше, цистиноза, мукополисахаридоза, тип I, болезни Помпе, тирозинемии, тип I, гликогеновых болезней, несовершенного остеогенеза и нефротического синдрома с помощью анализа мажорных мутаций, выявленных в ходе проведения диссертационного исследования;

- доказано, что оптимальные отрезные точки, соответствующие максимальным показателям чувствительности и специфичности, определенные в рамках научной работы, могут быть использованы для диагностики болезней Фабри, Гоше, Помпе, МПС, тип I, тирозинемии, тип I и цистиноза у российских пациентов; доказано, что патогенные варианты генома, преждевременно прерывающие синтез кодируемого белка, коррелируют с ранней манифестацией и тяжелым течением болезни Фабри,

мукополисахаридозов, тип I и II, гликогеновой болезни, тип III, стероидрезистентного нефротического синдрома и кардиомиопатии, однако, эти же классы мутаций ассоциированы с наиболее мягкой формой несовершенного остеогенеза, тип I, а миссенс мутации центрального домена гена COL1A1, напротив, ассоциированы с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза, тип III и IV; доказано, что разработанные и оптимизированные алгоритмы молекулярной диагностики болезней Фабри, Гоше, Помпе, мукополисахаридоза, тип I, тирозинемии, тип I, цистиноза, несовершенного остеогенеза, тип I–XX, болезней накопления гликогена, тип 0–XV, различных типов нефротического синдрома и кардиомиопатий, позволяют выявлять эти редкие болезни у российских пациентов с эффективностью, приближающейся к 100%;

- введено понятие генотип-фенотипических корреляций, применительно к описанию связи выявленных патогенных вариантов генома с клиническими характеристиками болезней Фабри, Гоше, мукополисахаридозов, цистиноза, несовершенного остеогенеза, гликогеновых болезней, стероидрезистентного нефротического синдрома и кардиомиопатий у российских пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована получением фундаментальных научных знаний, описывающих:

- относительные частоты 694 вариантов нуклеотидной последовательности генома, расположенных в 82 изученных генах, вызвавших развитие 1142 случаев редких болезней, исследованных в настоящей работе у российских пациентов;

- 321 новый вариант генома, для большинства которых были описаны фенотипические проявления;

- частоты различных типов мутаций по их влиянию на синтезируемый белок и по месту локализации этих белков;



- частоты различных типов несовершенного остеогенеза, болезней накопления гликогена, стероидрезистентного нефротического синдрома и кардиомиопатий у российских детей.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы молекулярно-генетической и биохимической диагностики, а также современные методы биоинформатической и статистической обработки данных.

Изучены и охарактеризованы клинические, возрастные, географические и генетические особенности российских пациентов с болезнями Фабри, Гоше, мукополисахаридозами, тип I и II, тирозинемией, тип I, цистинозом, несовершенным остеогенезом, гликогеновой болезнью, нефротическим синдромом и кардиомиопатиями.

Проведена оптимизация алгоритмов биохимической и молекулярно-генетической диагностики болезней Фабри, Гоше, мукополисахаридозов, тип I и II, тирозинемии, тип I, цистиноза, несовершенного остеогенеза, тип I–XX, гликогеновой болезни, тип 0–XV, стероидрезистентного нефротического синдрома, различных типов кардиомиопатий с учетом трудоемкости и эффективности использованных методов, а также спектра и относительных частот обнаруженных нами патогенных вариантов генома.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу подразделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» и ГБУ «Родильный дом» Минздрава Чеченской Республики, а также в образовательную работу кафедры медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. М.И. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры медицинской генетики ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, подкреплены

двумя патентами на изобретения, а также клиническими рекомендация по пяти нозологиям, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Определены перспективы дальнейшей разработки темы, а также разработаны практические рекомендации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты исследования подтверждаются достаточным объемом экспериментальных данных, данными статистической обработки, полученными с использованием современных методик сбора и обработки информации, а также полнотой изложения материалов диссертации в научной печати и презентацией этих результатов на различных российских и зарубежных конференциях.

Использованы современные методы молекулярно-генетической и биохимической диагностики, высокопроизводительное современное оборудование, а также современные методики биоинформатической обработки геномных данных, а также статистической обработки полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования, апробации его результатов, в разработке алгоритмов биохимической и молекулярно-генетической диагностики, в биоинформатическом анализе, интерпретации и статистической обработке результатов исследований, подготовке публикаций, а также в обобщении результатов при написании и оформлении диссертационной работы.

Диссертация Савостьянова Кирилла Викторовича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г. ), в диссертации

отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 02 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Савостьянову Кириллу Викторовичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.02.07 – Генетика, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Ларина Вера Николаевна



03.03.2021 г.

