

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Савостьянова Кирилла Викторовича «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.**

Актуальность изучения причин развития редких (орфанных) болезней способствует оптимизации их ранней диагностики, позволяющей в большинстве случаев приостановить необратимые изменения органов и тканей пациентов за счет своевременного получения ферментозаместительной, либо субстрат-редуцирующей патогенетической терапии. Такая терапия разработана лишь для небольшого числа известных к настоящему времени наследственных болезней, представляющих большую часть исследованных в диссертационной работе нозологий: мукополисахаридозы (тип 1 и 2), болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Помпе, тирозинемия (тип 1), цистиноз. Актуальность разработки оптимальных для российских пациентов протоколов молекулярной диагностики остальных, изученных в настоящей работе болезней, в числе которых гликогенозы, несовершенный остеогенез, нефротический синдром и кардиомиопатии, не вызывает сомнения, ввиду того, что современные методы диагностики этих болезней помогают клиницистам ставить правильные диагнозы, корректируя проводимое лечение, либо меняя его кардинальным образом, прогнозировать развитие болезни, а также осуществлять профилактические мероприятия, с помощью технологий пренатальной и преимплантационной диагностики.

В диссертационной работе автор использовал стратегию селективного скрининга пациентов, населяющих почти все субъекты Российской Федерации, что позволило сформировать репрезентативную выборку из 31954 пациентов. Для комплексного анализа этой выборки были разработаны соответствующие алгоритмы диагностики, включающие адекватные современные технологии высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии, секвенирования по Сэнгеру, массового параллельного секвенирования,

мультиплексной лигазозависимой амплификации проб, хромосомного микроматричного анализа и другие.

Отдельные разделы автореферата диссертации Савостьянова К.В. посвящены изучению молекулярных особенностей развития болезней почек у российских пациентов. В результате исследования 176 детей с идиопатическим нефротическим синдромом, резистентным к проводимой иммуносупрессивной терапии, были выявлены молекулярные причины развития болезни у 84 пациентов, что позволило определить мажорные мутации, оптимизировав генетическую диагностику нефротического синдрома, и рекомендуя ее всем российским детям с СРНС, дебютировавшим в первый год жизни. Это наибольшая выборка российских пациентов, обследованная к настоящему времени, что подчеркивает достоверность полученных автором данных. Кроме того, были определены относительные частоты различных типов генетически обусловленных болезней, сопровождающихся симптомокомплексом нефротического синдрома, а также обнаружены высокодостоверные корреляции ранней манифестации болезни, гистологической картины ФСГС и терминальной стадии хронической почечной недостаточности у детей с выявленными мутациями. Разработанные автором методы селективного скрининга цистиноза позволили обнаружить и описать 33 случая этого редкого наследственного заболевания у российских детей, предложив оптимизацию определения цистина в полиморфноядерных лейкоцитах крови со стабилизацией осадка раствором этилмалеимида. Анализ полученных данных выявил мутации, характерные для чеченской и карачаевской этнических групп, что имеет фундаментальную научную значимость для популяционной генетики, а также позволяет планировать экспериментальную работу по выявлению случаев цистиноза в соответствующих субъектах РФ.

Достижение цели исследования и достоверность полученных результатов обеспечивают размеры изученной выборки и адекватные методы исследования. Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют выполненным задачам. Автореферат диссертации Савостьянова К.В., представленный как фундаментальная научная работа, является

существенным научным достижением и вносит значительный вклад в российскую и мировую генетику. По теме диссертации опубликовано 79 печатных работ, 2 монографии, 2 патента на изобретения, 5 клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ, ее результаты обсуждены на многочисленных конгрессах, что лишний раз подчеркивает достоверность, а также теоретическую и практическую ценность полученных данных.

В автореферате изложены научно-обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие медицины и системы здравоохранения Российской Федерации, свидетельствуя о том, что научная работа Савостьянова Кирилла Викторовича на тему: «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов» обладает бесспорной актуальностью, научной новизной и практической ценностью. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Савостьянов Кирилл Викторович, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Директор ОСП НИКИ педиатрии им.  
академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор



Длин Владимир Викторович

Подпись д.м.н., проф. Длин В.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
«Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, кандидат  
медицинских наук



Демина Ольга Михайловна

09 февраля 2021 года