

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 научной работы обусловлена тем, что каждый сотый рождающийся ребенок обладает патогенными вариантами нуклеотидной последовательности генома, которые могут приводить к развитию тяжелых инвалидизирующих заболеваний, манифестирующих в детском возрасте. Как правило, чем раньше дебютирует болезнь, тем тяжелее фенотип пациента. Поэтому молекулярная диагностика наследственных болезней представляет особую ценность именно в раннем периоде, до наступления необратимых изменений в органах и тканях пациентов. Особую актуальность своевременная молекулярная диагностика приобретает для наследственных заболеваний, имеющих патогенетическую терапию, а также для болезней, стратегию лечения которых можно скорректировать, распознав их этиологические причины. Именно разработке новых и оптимизации существующих методов диагностики таких болезней у российских детей и посвящена эта научная работа, именно такую цель и ставит перед собой автор данного научного исследования.

Выборки пациентов, обследованные в ходе диссертационной работы, весьма репрезентативны, особенно с учетом редкости описываемых нозологий. Технологии диагностики, использованные для решения поставленных задач, полностью соответствуют современным высокотехнологичным подходам. Автор подчеркивает, что в большинстве случаев невозможно разработать и применить единственный, универсальный метод диагностики ко всем пациентам, на практике доказывая, что наименее трудозатратные и наиболее производительные технологии, способные анализировать множество биологических образцов в

единицу времени, такие как тандемная масс-спектрометрия, дополняются, более дорогостоящими и трудозатратными технологиями, такими как секвенирование по Сэнгеру, разработанными для подтверждения единичных случаев отклонения от референсных значений. Современную медицинскую генетику невозможно представить без использования технологии массового параллельного секвенирования для поиска патогенных вариантов нуклеотидной последовательности ДНК в нескольких, зачастую протяженных генах, вызывающих генетические болезни, обладающие сходными клиническими проявлениями. Автор с успехом использует накопленные знания этиопатогенеза таких болезней как нефротический синдром, несовершенный остеогенез, гликогенозы и кардиомиопатии, разрабатывая панели таргетных областей генома, включающих кодирующие области генов, экспрессирующих белки, задействованные в различных известных к настоящему времени механизмах их развития.

Биоинформатический анализ патогенности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности ДНК, не аннотированных ранее в базе данных по мутациям, выполнен наиболее оптимальным способом, на основе отечественных стандартов, закрепленных в Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека. В результате такого комплексного подхода к разработке алгоритмов молекулярной диагностики и анализа полученных данных удалось провести обследование 31954 пациентов, итогом которого стало описание клинических, географических, возрастных и генетических особенностей болезней Фабри, Гоше, мукополисахаридозов, тип I и II, тирозинемии, тип I, цистиноза, несовершенного остеогенеза, гликогеновой болезни, нефротического синдрома и различных типов кардиомиопатий у 1142 российских пациентов.

Впервые в России установлены доли различных типов гликогеновой болезни, моногенных форм нефротического синдрома, несовершенного остеогенеза и моногенных форм кардиомиопатий у детей, а также определен спектр мутаций, их вызывающий. Впервые в мире описаны 321 новый

нуклеотидный вариант генома, не аннотированный в базе данных HGMD до проведения настоящего исследования, для большинства которых описаны вызываемые ими фенотипические проявления болезней. Впервые показано наличие характерных для российских детей мутаций 11 генов, а также определены их относительные частоты. Особенно следует отметить аспект популяционной генетики, представленный в данной работе несколькими патогенными вариантами нуклеотидной последовательности ДНК. В частности, выявлены мутации, характерные для определенных географических регионов нашей страны, а также для определенных этносов, населяющих территорию РФ.

Корреляции генотипа и фенотипа, описанные у российских пациентов с изученными автором болезнями, способствуют прогнозированию течения этих болезней и коррекции существующей патогенетической терапии.

Предложенный автором диссертации комплексный диагностический подход, внушительный по меркам редких болезней объем анализируемой выборки и многофакторный анализ полученных данных с применением современных статистических методов обеспечивают полноту достижения цели исследования, достоверность, логичность и обоснованность основных положений, выводов работы и практических рекомендаций.

В автореферате диссертационной работы Савостьянова К.В. изложены результаты основных исследований, выполненных автором, а также разработаны положения, совокупность которых, является существенным научным достижением и вносит значительный вклад в современную генетику.

По теме диссертации опубликовано 79 печатных работ, 2 монографии, 2 патента на изобретения, 5 клинических рекомендаций. Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях, семинарах и круглых столах, что дополнительно подчеркивает достоверность полученных данных.

Заключение

Автореферат диссертационной работы Савостьянова Кирилла Викторовича на тему: «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Актуальность, научная новизна и практическая значимость работы бесспорны. 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 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, д.м.н., чл.-корр. РАН



Куцев Сергей Иванович

Подпись д.м.н., чл.-корр. РАН
Куцева С.И. заверяю

Ученый секретарь Совета ФГБНУ
«МГНЦ», к.м.н.



Воронина Екатерина Сергеевна

10 февраля 2021 года