

## 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.

Диссертационная работа Савостьянова Кирилла Викторовича посвящена одной из самых актуальных тем современной генетики – молекулярной диагностике редких наследственных болезней. Особая актуальность этой темы обусловлена возможностью получения патогенетической терапии, разработанной для большинства исследуемых в настоящей научной работе нозологий. Эффективность такой терапии непосредственно зависит от ранней диагностики, скорости ее проведения и достоверности полученных результатов. В отсутствие своевременного лечения 35% детей с редкими наследственными болезнями погибают в возрасте до года и еще 30% детей – в возрасте до пяти лет, большинство выживших детей становятся инвалидами, регулярно нуждающимися в дорогостоящей медицинской помощи в условиях стационара, что подчеркивает практическую значимость диссертационной работы и для современного здравоохранения.

Целью диссертационного исследования Савостьянова К.В. явилась разработка и оптимизация протоколов молекулярной диагностики болезней Фабри, Гоше, Помпе, мукополисахаридозов, цистиноза, тирозинемии, гликогенозов, нефротического синдрома, несовершенного остеогенеза и кардиомиопатий. Для достижения поставленной цели автором были сформулированы сложные задачи, успешной реализации которых удалось достичь благодаря внушительному объему проведенных исследований в соответствии с четко структурированным алгоритмом, наглядно представленным в автореферате диссертации.

О масштабности исследования, проведенного автором, свидетельствует размер изученной выборки, составляющий 31954 пациента, и охват большинства регионов Российской Федерации, биоматериал из которых

доставлялся в лабораторию молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для выполнения этого исследования.

Технологии тандемной масс-спектрометрии, секвенирования по Сэнгеру, хромосомного микроматричного анализа и массового параллельного секвенирования молекулы ДНК, которые в настоящее время с успехом используются ведущими лабораториями мира для диагностики редких наследственных болезней, выбраны автором строго в соответствии с поставленными задачами.

Такой скрупулезный подход диссертанта к выполнению научной работы позволил получить достоверные научные данные, обладающие несомненной теоретической и практической значимостью. В частности, в работе было доказано, что сфинголипиды лизо-Гл1 и лизо-Гб3 можно использовать в качестве биомаркеров для первичного скрининга болезней Гоше и Фабри, а также в качестве аналитов для проведения мониторинга патогенетической терапии этих болезней, наряду с сукцинилацетоном – для наследственной тирозинемии, тип I, и цистином – для нефропатического цистиноза. Относительные частоты и спектр выявленных нуклеотидных вариантов, отличающихся от референсной последовательности генома в совокупности с информацией о месте жительства пациентов, либо об их популяционной принадлежности, привело к выявлению мутаций, характерных для определенных географических регионов нашей страны, а также для определенных этносов. Кроме того, в работе были выявлены мажорные для российских пациентов мутации в 11 изученных генах. На основе этих данных диссертант предложил логичную и обоснованную оптимизацию протоколов диагностики редких болезней, изученных в настоящей работе. Необходимо упомянуть и о корреляциях генотипа и фенотипа, обнаруженных автором у пациентов с мутациями, приводящими к преждевременной терминации кодируемых белков, и тяжелой клинической картиной болезни. Эти данные позволяют прогнозировать развитие неблагоприятных исходов болезни на ранних стадиях, корректируя терапию для достижения наилучших результатов.

Высокий уровень биоинформатического анализа и статистической обработки данных подтверждает достоверность полученных автором результатов. Основные положения и выводы логично вытекают из проведенного исследования и в полной мере отражают его значимость. О достоверности исследования, его теоретической и практической значимости дополнительно свидетельствуют 79 печатных работ, в которых опубликованы все основные результаты, полученные в ходе выполнения работы.

В автореферате диссертации изложены научно-обоснованные достижения фундаментальной и прикладной генетики, 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, полностью соответствуя 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.

Заведующий кафедрой внутренних,  
профессиональных болезней и  
ревматологии, Первый МГМУ им.  
Сеченова (Сеченовский Университет),  
профессор, д.м.н.,

  
Моисеев Сергей Валентинович

Подпись д.м.н., проф. Моисеева С.В.  
заверяю

Ученый Секретарь Первого  
МГМУ им. Сеченова

  
Воскресенская Ольга Николаевна

11 февраля 2021 года