

## **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.**

В настоящее время актуальность проблемы редких наследственных заболеваний для современной медицины особенно очевидна, ввиду появления эффективных способов лечения орфанных больных и расширением возможностей их ранней диагностики. Более 75% редких наследственных болезней дебютирует в детском возрасте, вызывая тяжелую инвалидизацию пациентов в 65% случаев и летальный исход на первом году жизни у 35% больных детей. Сложность клинической диагностики орфанных болезней связана с тем, что они зачастую протекают под «масками» других, более распространенных заболеваний. Разработка и оптимизация высокотехнологичных методов скрининговой биохимической и подтверждающей молекулярно-генетической диагностики болезней Гоше, Фабри, Помпе, мукополисахаридозов, тирозинемии и цистиноза, изученных в диссертационной работе, представляет особую значимость, так как позволяет назначить своевременную патогенетическую терапию, успех которой напрямую связан с их ранней диагностикой. Гликогенозы, несовершенный остеогенез, нефротический синдром и кардиомиопатии, также изученные в настоящей работе, в основном не имеют эффективной патогенетической терапии, назначение которой напрямую связано с лабораторной верификацией диагноза, однако довольно часто результаты проведенных молекулярных исследований помогают скорректировать тактику терапии и сократить последствия возможной инвалидизации, значительно повысив качество жизни таких пациентов.

Всероссийский охват селективного скрининга на 11 групп редких болезней, изученных в диссертационной работе, позволил собрать репрезентативную выборку из 31954 пациентов и исследовать их в рамках комплексного алгоритма, разработанного автором, с помощью различных технологий современной молекулярной диагностики. В частности, для проведения биохимической диагностики была использована производительная технология тандемной масс-спектрометрии, для подтверждающей молекулярно-генетической диагностики – технология секвенирования по Сэнгеру, для изучения болезней, вызывающих сходные клинические проявления, вызываемые мутациями в нескольких генах, – технология массового параллельного секвенирования.

Анализ данных, полученных в результате биохимического исследования лизосомных болезней накопления, позволил предложить оптимизацию диагностики первичного скрининга болезни Фабри у мужчин и болезни Гоше у пациентов обоих полов, с помощью определения концентрации лизосомальных сфинголипидов лизо-ГБ3 и лизо-Гл1, накапливающихся в органах и тканях пациентов с соответствующими болезнями. Кроме того, автор предложил оптимизацию диагностики цистина в полиморфноядерных лейкоцитах крови со стабилизацией осадка раствором этилмалеимида, препятствующей распаду молекулы цистина до проведения детекции.

Молекулярно-генетическая диагностика редких наследственных болезней, изученных автором в диссертационной работе, способствовала выявлению этиологических причин их развития у 1142 российских пациентов, что составляет существенную долю орфанных больных, описанных к настоящему времени. Помимо определения спектра и относительных частот выявленных мутаций в различных регионах и популяционных группах, автор обнаружил и описал их связь с тяжестью клинической картины и определенными особенностями фенотипа больных. Так, в случае цистиноза, были выявлены мутации, характерные для

чеченской и карачаевской этнических групп, в случае болезни Фабри была обнаружена ассоциация мутаций, преждевременно прерывающих синтез кодируемых белков, с развитием инсульта, а в случае несовершенного остеогенеза – ассоциация миссенс мутаций глициновых остатков центрального домена гена *COL1A1* с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза, тип 3 и 4.

Представительность выборок пациентов, а также адекватно спланированные и выполненные лабораторные тесты обеспечивают полноту достижения цели исследования. Достоверность данных, логичность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации, основанные на результатах работы, сформулированы лаконично, значимы и представляют особую ценность не только для фундаментальной науки, но и для практической медицины.

Автореферат диссертации соискателя выгодно отличается научным стилем и логичностью изложения, представлен как фундаментальная научная работа, в которой изложены результаты основных исследований, выполненных автором, а также предложен ряд обоснованных положений, совокупность которых вносит значительный вклад в современную генетику.

По теме диссертации опубликовано 79 печатных работ, в том числе 27 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, 2 монографии и 2 патента на изобретения, что наглядно свидетельствует о достоверности полученных данных. Участие автора в разработке клинических рекомендаций, опубликованных на сайте Минздрава России, подчеркивает практическую ценность диссертационной работы. Ее результаты обсуждены на многочисленных конференциях, круглых столах и практических школах.

Содержание автореферата свидетельствует о том, что диссертационная работа Савостьянова Кирилла Викторовича на тему: «Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов», является законченной научно-квалификационной

работой, выполненной самостоятельно на высоком научном и методическом уровне; актуальность, научная новизна и практическая ценность работы не вызывают сомнений. 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.

Заместитель директора  
Института гематологии,  
иммунологии и клеточных  
технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава  
России, д.м.н., профессор

Сметанина Наталия Сергеевна

Подпись д.м.н., проф. Сметаниной Н.С.  
заверяю

Ученый Секретарь ФГБУ «НМИЦ  
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России, д.м.н., профессор

Спиридонова Елена Александровна

11 февраля 2021 года

Почтовый адрес: г. Москва, ГСП-7, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1

Телефон: +7 495 287 65 70