

## ОТЗЫВ

Чухловина Алексея Борисовича, доктора медицинских наук, на диссертацию Глотова Олега Сергеевича на тему: «Секвенирование экзома человека и перспективы предиктивной медицины», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика.

Диссертация Олега Сергеевича Глотова касается проблем поиска и интерпретации данных о полиморфизме генома человека. Данные вопросы изучаются уже на протяжении 30 лет, но комплексное исследование генетических аспектов предрасположенности к мультигенным заболеваниям стало возможным при разработке и внедрении платформ секвенирования нового поколения (NGS), в частности – экзомных последовательностей. Полученные клинико-генетические ассоциации дают возможность объективной оценки генетического фактора в развитии заболеваний человека и закладывают основы концепции предиктивной медицины. Эта совокупность данных о индивидуальных генных вариантах позволяет вычлнить средовые факторы: этнические, географические, пищевые особенности данной популяции.

Рецензируемая работа преследовала следующую цель: определить факторы риска социально-значимых заболеваний и разработать методологические подходы для выявления клинически значимых генных вариантов, используя результаты экзомного секвенирования нового поколения для оценки риска развития моногенной, олигогенной и мультифакториальной патологии, а также прогнозирования тяжелых форм ряда вирусных заболеваний человека в популяции Северо-Западного региона России.

В процессе выполнения работы выполнены следующие задачи:

1. Охарактеризовать частоту и структуру генных вариантов, приводящих к основным моногенным заболеваниям на основании данных экзомного секвенирования популяции Северо-Запада РФ.
2. Показать эффективность применения NGS-технологий для выявления новых патогенных генных вариантов, связанных с моно- и олигогенными заболеваниями, в особенности - при сочетанных патологиях.
3. Сравнить эффективность технологии NGS с другими молекулярно-генетическими методами на основе ПЦР при детекции патогенных вариантов у пациентов с моногенным сахарным диабетом и болезнью Вильсона-Коновалова.
4. Оценить вариативность проявления патологии олигогенной и мультифакториальной природы в небольших когортах пациентов Северо-Западного региона России на основании данных экзомного секвенирования.
5. Доказать эффективность регрессионного статистического метода для прогностического моделирования фенотипа пациента при диагностике генных вариантов и их сочетаний.
6. Описать спектр генетических вариантов новой коронавирусной инфекции COVID-19, обнаруженных с помощью NGS, связанных с различной степенью тяжести и исходом заболевания.
7. Разработать комплекс генетических обследований, включающих экзомное секвенирование, для предсказания развития олигогенной и мультифакториальной патологии, тяжести протекания некоторых инфекционных заболеваний и объяснения патогенетического характера клинических проявлений ряда генных болезней у человека.

Новизна полученных научных результатов состоит в том, что методики экзомного NGS позволили впервые детализировать данные о частоте ряда моногенных заболеваний в

PK 33-06-608 от 18.05.2023

Северо-Западном регионе РФ, в т.ч. фенилкетонурии, генетического дефицита фактора VII4, синдрома Элерса-Данлоса, болезни Вильсона-Коновалова, муковисцидоза и др. Впервые с помощью методологии NGS выявлены новые патогенные варианты генов PKP2, LDLR, GSK, HNF1A, BLK, WFS1, EIF2AK3, SLC19A2, ATP7B, HTT и показаны особенности клинических симптомов у пациентов с сочетаниями генетических вариантов для моногенного сахарного диабета (МОДИ) и болезни Вильсона-Коновалова. Впервые в РФ проведена оценка клинически значимых генных полиморфизмов при ряде генетических синдромов (гипертрофической кардиомиопатии, моногенном диабете, семейной гиперхолестеринемии) и показан вероятный олигогенный тип их наследования.

Впервые показана эффективность применения регрессионной модели для оценки прогноза фенотипа в популяции при генотипировании больших групп генов на примере показателей роста, а также специфических маркеров для прогнозирования количественных особенностей липидного обмена, а также функциональных характеристик легких.

Впервые в РФ изучена совокупность генных факторов, влияющих на риск развития тяжелых форм COVID-19, включающих мутации вируса SARS-CoV-2 и генные полиморфизмы пациента. С помощью методов биоинформатики разработана и предложена модель оценки рисков развития цитокиновой реакции у пациентов с этой инфекцией.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что установлены новые механизмы модификации клинических проявлений ряда тяжелых наследственных заболеваний, связанные с носительством конкретных генных вариантов или их сочетаний. Полученная информация о популяционной частоте новых патогенных вариантов в геноме может быть дополнить отечественные и международные базы знаний в этой области.

Практическая значимость работы:

Представленные биоинформатические подходы обеспечивают более корректное описание результатов секвенирования, что позволяет определить стратегию наблюдения и лечения пациентов. На основании проведенного исследования наиболее частых генетических синдромов предложены алгоритмы генодиагностики диабета различных клинических форм диабета, болезни Вильсона-Коновалова, аритмогенной кардиомиопатии, семейной гиперхолестеринемии.

На основании исследований экзоза человека разработана концепция генетического паспорта здоровья, включая генетические факторы в число клинически значимых предикторов риска моногенных и мультифакториальных заболеваний и инфекции COVID-19.

Достоверность результатов работы обеспечивается доказанной эффективностью технологий NGS экзоза, использованных методов биоинформатической обработки данных, а также достаточным объемом популяционных выборок (4670 пациентов).

Результаты работы представлены в 35 научных публикациях, из них: 24 основных статьи, индексируемые в международных базах данных WoS и Scopus, 1 монография и 1

методические рекомендации. Результаты исследования доложены и обсуждались на многочисленных российских и международных конгрессах и конференциях.

Рецензируемая работа О.С.Глотова построена в форме монографии. Диссертация состоит из введения, 3 глав результатов и заключения, содержит 242 страницы текста, 35 рисунков, 26 таблиц и 341 литературную ссылку.

Во введении (глава 1) представлены основные методологические аспекты NGS генома человека и методы биоинформатики, использованные в данном исследовании. В главе 2 анализируются данные экзомной NGS в свете оценки генетических рисков при моно- и олигогенных заболеваниях. В главе 3 изложены сведения о применении методологии NGS для анализа генных вариантов вируса SARS-CoV-2 и пациентов, связанных с риском тяжелых форм COVID-19.

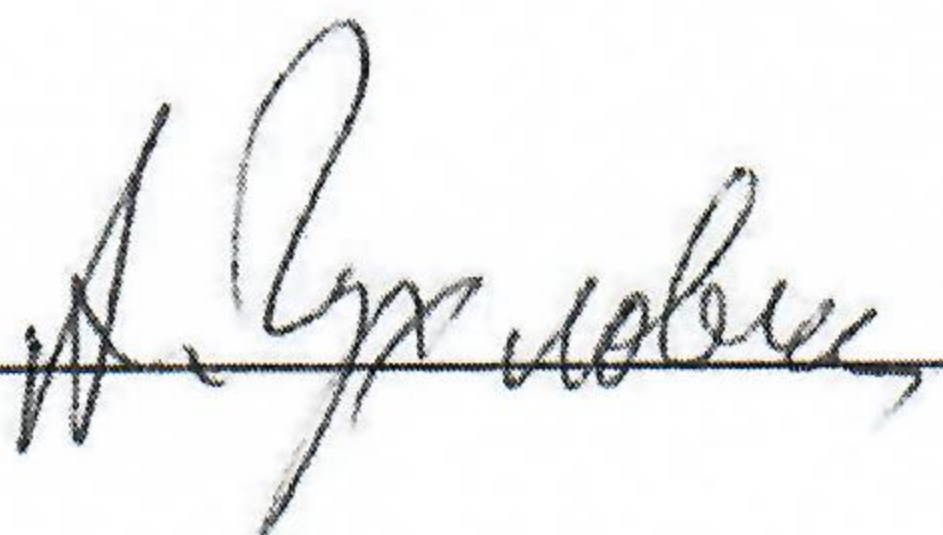
Замечания и вопросы:

Большая часть работы касается обоснования теоретических аспектов моно-, олиго- и мультигенных наследственных синдромов и создания генетического паспорта здоровья индивида (с.180). В этой связи необходимо представить, хотя бы в виде общего плана или макета, основную структуру генетического паспорта здоровья и направления использования этой информации для генетического консультирования пациентов.

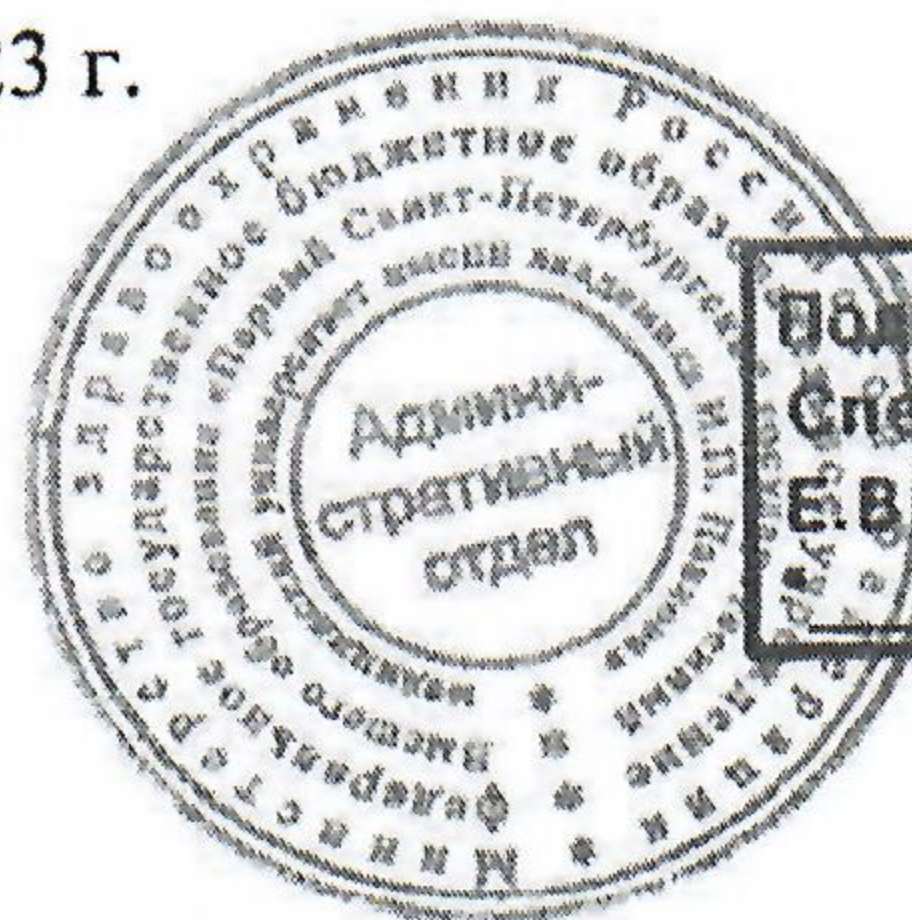
Учитывая важность поставленных целей и задач, несомненную научную ценность проведенных исследований и достоверность полученных результатов, диссертация Глотова Олега Сергеевича на тему: «Секвенирование экзома человека и перспективы предиктивной медицины» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Глов Олг Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.7 – генетика. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

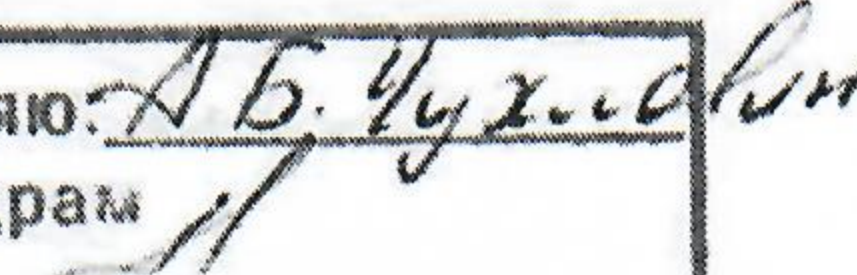
Зав. лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им.Р.Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова,

Доктор медицинских наук, профессор

 (А.Б.Чухловин)

Дата: 11.05.2023 г.



Подпись руки заверяю:   
Специалист по кадрам  
Е.В. Руденко  
16.05.2023 20 г.