

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Хуснутдиновой Эльзы Камилевны, доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАО 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.

Диссертационная работа Олега Сергеевича Глотова посвящена актуальной проблеме медицинской генетики - экспериментальным аспектам и интерпретации результатов, полученных в результате анализа экзома человека с применением методик секвенирования нового поколения (NGS) для оценки риска развития моногенной, олигогенной и многофакторной патологии человека. Идентификация патогенных вариантов генов, ассоциированных с различными нозологиями, позволяет детально изучить их возможную патогенетическую роль в развитии заболеваний человека и является основой для современной концепции предиктивной медицины. Известно, что популяционные исследования частот функциональных полиморфных вариантов в генах, ассоциированных с заболеваниями олигогенной и многофакторной природы, демонстрируют корреляцию с регионом проживания, этнической принадлежностью, особенностями пищевого режима и многими другими факторами. В связи с этим, выявление клинически значимых вариантов генов, приводящих к развитию социально-значимых заболеваний в конкретном Северо-Западном регионе России, является важным и актуальным.

Целью диссертационной работы Глотова О.С. является поиск факторов риска социально-значимых заболеваний на основе результатов экзомного секвенирования и разработка методологических подходов для выявления клинически значимых вариантов генов с целью оценки риска развития моногенной, олигогенной и мультифакториальной патологии, тяжести течения некоторых вирусных инфекционных заболеваний у человека на примере Северо-Западного региона России. Сформулированные автором задачи в полной мере отражают пути достижения поставленной цели.

Автором впервые получены подробные данные о распространенности таких моногенных заболеваний в Северо-Западном регионе России как фенилкетонурия, синдром Элерса-Данлоса, болезнь Вильсона-Коновалова, муковисцидоз и некоторых других. С использованием секвенирования следующего поколения описаны новые патогенные варианты в генах *PKP2*, *LDLR*, *GCK*, *HNFI1A*, *BLK*, *WFS1*, *EIF2AK3*, *SLC19A2*, *ATP7B*, *HTT* и проанализирована клиническая картина у пациентов с более чем одним

генетическим вариантом для моногенного сахарного диабета (МОДИ) и болезни Вильсона-Коновалова. Кроме того, им впервые в РФ проведена оценка клинического полиморфизма гипертрофической кардиомиопатии, моногенного диабета, семейной гиперхолестеринемии, показаны ассоциации вариантов генов и их сочетаний с клиническими проявлениями, что способствует пониманию природы исследуемых заболеваний и позволяет предположить олигогенный характер их наследования. На основании данных секвенирования 840 экзотов у пациентов с COVID-19, впервые в Российской Федерации изучены множественные генетические факторы риска развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, обусловленные как вариабельностью генома вируса SARS-CoV-2, так и генома пациента, и разработана прогностическая модель развития цитокиновой реакции у пациентов, включающая множество патогенетически значимых генов.

Готовым О.С. впервые показана эффективность применения регрессионной модели для оценки прогноза фенотипа на основе данных генотипирования групп генов, ассоциированных с ростом человека, а также 36 генетических маркеров для предсказания количественных признаков липидного метаболизма и жизненной емкости легких. Все результаты, описанные в диссертации, являются достоверными и обладают высокой научной новизной. Достоверность результатов работы обеспечивается адекватностью применяемых молекулярно-биологических технологий, методов биоинформатической и статистической обработки данных, а также репрезентативным объемом экспериментальных выборок (4670 пациентов).

Теоретическая значимость работы состоит в том, что установлены новые механизмы возникновения и модификации фенотипических проявлений ряда тяжелых наследственных заболеваний, связанные с присутствием в генотипе специфических вариантов одного или разных генов-мишеней. Полученная информация о популяционной частоте аллелей известных и новых патогенных вариантов в генах может быть использована для интерпретации результатов NGS в клинической практике и дополнить отечественные и международные базы знаний в этой области. Показано, что современные представления о генетическом варианте концептуально меняют наши знания о том, какие болезни являются моногенными, олигогенными и мультифакториальными.

Научные положения, заключение и предложения по практическому использованию полученных данных вытекают из результатов проведенных исследований, объективны и обоснованы. Практическую ценность представляют, прежде всего, предложенные автором подходы в биоинформатике, которые учитывают ошибки референсного генома, популяционные частоты и другие особенности для корректной интерпретации данных секвенирования у конкретных пациентов. Верифицированные генетические варианты в различных генах-мишенях у одного пациента позволяют скорректировать тактику его консультирования,

наблюдения и лечения. На основании проведенного исследования предложены алгоритмы генетической диагностики для некоторых форм диабета, болезни Вильсона-Коновалова, аритмогенной кардиомиопатии, семейной гиперхолестеринемии и других заболеваний.

Автором разработана концепция генетического клинического паспорта здоровья и новая методология определения генетических детерминант с последующей интерпретацией обнаруженных вариантов, которая подтверждает клиническое значение генетических предикторов при формировании групп риска моногенных, мультифакториальных заболеваний и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Результаты диссертационной работы представлены в 35 научных публикациях, из них 24 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 1 монография и 1 методические рекомендации. Результаты исследования были доложены и обсуждались на многочисленных российских и международных конгрессах и конференциях.

Диссертационная работа О.С.Глотова построена в монографической форме, включает введение, три главы и заключение; изложена на 242 страницах текста, содержит 35 рисунков, 26 таблиц и 341 ссылку на использованные источники литературы и интернет-ресурсы. Во введении автором обоснована актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Отражены научная новизна и практическая значимость работы, описаны основные методологические подходы к выполнению и обработке результатов NGS генов человека. В первой главе рассматриваются особенности трактовки результатов экзомного секвенирования для оценки генетических рисков при моногенных заболеваниях. Во второй главе описываются результаты экзомного секвенирования для оценки генетической предрасположенности к олигогенным и мультифакториальным болезням, а также перспективы комплексной индивидуальной диагностики полигенных факторов мультифакториальных заболеваний. Глава 3 содержит сведения о применении NGS для исследования генных вариантов, предрасполагающих к тяжелым формам новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как с учетом генетических вариантов самого вируса SARS-CoV2, так и генных полиморфизмов у конкретных пациентов. В заключении автор в краткой форме приводит итог всех исследований.

Выводы диссертации в полной мере отражают ее содержание. Обоснованность и достоверность заключений и выводов, сделанных автором не вызывает сомнений.

В целом диссертация Глотова О.С. производит очень хорошее впечатление – автором проделан огромный объем работы, применены самые современные технологии, обсуждение результатов проведено с использованием данных литературы последних лет. Необходимо также

отметить, что изложение материала диссертации логично, автор четко и понятно доносит свои мысли до читателя, работа написана хорошим академичным языком. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, а полученные результаты вносят значительный вклад в разработку комплекса генетических обследований для использования в предиктивной медицине «генетический клинический паспорт здоровья человека», включающий экзомное секвенирование и позволяющий предсказать возможное развитие олигогенной и мультифакториальной патологии, тяжесть протекания некоторых инфекционных заболеваний и объяснить патогенетический характер клинических проявлений болезней разной природы.

Однако при анализе диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания дискуссионного характера:

Поскольку генетический паспорт здоровья человека является одним из положений, выносимых на защиту (с.34), то желательно хотя бы кратко описать основные принципы его формирования и важность содержащейся в нем информации для медицины, наук о здоровье и спорте.

В связи с тем, что в диссертации отсутствует глава «Материалы и методы» остается непонятным, что представляет из себя обследованная выборка — каков ее этнический состав, половой, возрастной состав, были ли это люди здоровые или с какими-то заболеваниями?

Какую долю в исследовании составляет анализ полного экзома и какую — клинического? Какие гены включены в клинический экзом?

Насколько эффективным Вы считаете полученный результат для оценки частоты заболеваний в Северо-Западном регионе России? Проводили ли Вы сопоставление полученных оценок с данными медико-генетической службы в регионе?

С. 152-158: раздел, касающийся индекса цитокинового шторма (маркеры тяжести течения COVID-19) находится несколько в стороне от основной тематики генетических исследований. Поэтому данный материал мог быть изложен более кратко, в свете факторов генетического риска, которые рассматриваются далее.

Высказанные замечания не являются принципиальными, а носят скорее рекомендательный характер для дальнейших исследований автора.

Заключение. 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 Глотов Олег 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.

Член диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент Российской академии образования,
Директор Института биохимии и генетики –
обособленного структурного подразделения
ФГБНУ Уфимского федерального
исследовательского центра РАН
15 мая 2023 г.



Хуснутдинова Э.К.

Хуснутдинова Э.К.

