

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Глотова Олега Сергеевича на тему: «Секвенирование экзона человека и перспективы предиктивной медицины», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.7- генетика.

Диссертационная работа Глотова Олега Сергеевича посвящена применению современной технологии высокопроизводительного секвенирования для определения и анализа экзомных вариантов, являющихся причинами и факторами риска развития социально-значимых заболеваний. Разработка технологии секвенирования нового поколения привела к выявлению большого количества генетических маркеров и способствовала установлению причин ряда редких моногенных заболеваний, а также улучшению профилактики и повышению эффективности лечения многофакторных заболеваний. В этой связи возникла необходимость популяционно-ориентированных исследований с помощью методов секвенирования нового поколения для оценки частот генных вариантов, ассоциированных с развитием наследственных и мультифакториальных заболеваний, в конкретных популяциях, а также для пополнения отечественных баз данных.

Актуальность данной работы обусловлена также тем, что различия в частотах функциональных полиморфных генных вариантов в разных популяциях зависят от расовой и этнической принадлежности и многих других факторов. Поэтому вклад одного и того же генетического полиморфизма в этиологию и патогенез конкретного заболевания может различаться в разных популяциях и этнических группах.

В рецензируемой работе для определения спектра и частоты патогенных генетических вариантов в Северо-Западном регионе РФ было выполнено секвенирование всего экзона или клинического экзона в двух представительных выборках из 694 образцов и 6096 образцов ДНК, собранных в двух крупных городах России - Санкт-Петербурге и Москве. Установлено, что 24,3% вариантов в российской популяции ранее не были описаны в мировой литературе. Полученные данные о наиболее часто встречающихся патогенных вариантах позволили сделать оценку распространенности моногенных заболеваний в Северо-Западном регионе России.

В частности впервые описана частота полиморфного варианта rs554847663 в гене *OTOG*, связанного с аутосомно-рецессивной глухотой, а также варианта rs119473033 в гене *SMARCA1*, вызывающего иммунокостную дисплазию Шимке. Оценена распространенность варианта с.894G>A (1/262) и частота гетерозиготного носительства всех патогенных вариантов (1/130) в гене *LIPA* в российской популяции.

Впервые с использованием NGS описаны новые патогенные варианты в генах *PKP2*, *LDLR*, *GCK*, *HNF1A*, *BLK*, *WFS1*, *EIF2AK3*, *SLC19A2*, *ATP7B*, *HTT*, ассоциированных с моногенным сахарным диабетом и болезнью Вильсона-Коновалова. Обоснована необходимость создания новой генетической

классификации болезней с опорой не только на клинико-лабораторные данные, но и на результаты молекулярно-генетического анализа с учетом пенетрантности и экспрессивности генетических вариантов и предложена концепция генетического клинического паспорта.

Выявлены 11 новых вариантов в генах *ATXN1*, *CDH23*, *DNAJB2*, *EOGT*, *GABBR2*, *LZTR1*, *MYH14*, *PIEZO1*, *PKHD1*, *SCN11A*, *SETX*, связанных с тяжестью и исходом заболевания COVID-19, которые можно использовать для прогноза исхода заболевания.

Установлено, что в референсном геноме есть ошибки, которые необходимо исправлять для корректной биоинформатической оценки результатов секвенирования. С этой целью усовершенствованы подходы к биоинформатическому анализу, которые учитывают ошибки референсного генома, популяционные частоты и ряд других особенностей данных секвенирования. Разработаны алгоритмы генетической диагностики целого ряда социально значимых заболеваний.

Эти и многие другие научные результаты, полученные с использованием экзомного секвенирования, свидетельствуют о высокой квалификации и профессионализме соискателя.

Одним из наиболее важных результатов работы является впервые выполненная в РФ характеристика спектра носительства наследственных заболеваний на примере Северо-Западного региона РФ. В выборке, состоящий из образцов ДНК от 694 участников исследования, были выявлены наиболее часто встречающиеся патогенные варианты и соответственно наиболее часто встречающиеся наследственные болезни с рецессивным типом наследования.

В таблице 4 среди обнаруженных патогенных вариантов, приводящих к развитию моногенных болезней, как и ожидалось, присутствуют мутации в гене муковисцидоза (*CFTR*), что соответствует предыдущим результатам исследований и определяет частоту заболевания в 1:5263. Однако в таблице 3, где автор приводит патогенные аллели, которые широко распространены у жителей Северо-Западного региона России, отсутствует мажорная мутация в гене *CFTR* - F508del (7:117199644:ATCT>A), что достаточно странно, учитывая ее высокую частоту в популяции.

Нет данной мутации и среди аллелей, ассоциированных с заболеваниями, которые были идентифицированы как представленные с высокой частотой в подгруппе здоровых доноров (табл. 5). К сожалению автор не приводит количество здоровых доноров и в общем массиве из 5268 биообразцов, представляющих расширенную группу жителей России. Отсутствуют также сведения о количестве пациентов в проанализированных выборках при описании диагностики болезни Коновалова–Вильсона и гипертрофической кардиомиопатии, что затрудняет оценку значимости результатов проведенного исследования.

Примером успешного применения NGS являются представленные в работе данные о частоте и спектре генетических вариантов, вызывающих моногенный диабет у российских детей с сахарным диабетом не 1 типа, но к сожалению эти результаты представлены в двух разных разделах «1.5. Поиск

новых вариантов в геноме пациентов методом NGS» и «2.2. Моногенный сахарный диабет», что несколько затрудняет цельное восприятие результатов данного интересного исследования.

Указанные замечания носят редакционный характер и не снижают общей высокой оценки работы. Выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, изложены в монографии и в 35 научных работах, опубликованных в престижных научных журналах, что подтверждает их достоверность и высокий квалификационный уровень. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной и учебной работы. Актуальность, научная новизна, практическое значение и достоверность описанных в диссертации результатов не вызывают сомнений.

Всё это позволяет сделать вывод о том, что 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 Гловот 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,
главный научный сотрудник
лаборатории генетики человека
Института генетики и цитологии НАН Беларуси
Моссэ И.Б.



01.06.2023г.

