

ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета о диссертации

Олега Сергеевича Глотова

на тему «СЕКВЕНИРОВАНИЕ ЭКЗОМА ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.7. Генетика

Представленное на рассмотрение диссертационное исследование Олега Сергеевича Глотова посвящено определению факторов риска социально-значимых заболеваний на основе экзомного секвенирования, а также разработке методологии выявления значимых для клинических исследований вариантов нуклеотидных последовательностей генов для последующей оценки рисков развития соответствующих патологий.

Актуальность исследования сформулирована автором весьма четко и отражает общую недостаточность данных о генах и разнообразии вариантов их нуклеотидных последовательностей, опосредующих развитие целого ряда наследственных заболеваний, как на территории Российской Федерации, так и в мировом масштабе, что связано как с общей нехваткой геномных данных, так и некоторым несовершенством методологии их обработки.

Практическая значимость исследования отражает выявление целого ряда ранее неизвестных вариантов нуклеотидных последовательностей генов, опосредующих патогенез различных заболеваний, а также создание комплекса вычислительных инструментов для обработки геномных данных и поиска новых маркеров различных заболеваний. Не вполне можно согласиться с автором, что выявление каких-либо вариантов, ассоциированных с заболеванием, позволяет говорить об установлении механизмов развития соответствующих заболеваний, как автор утверждает на стр. 30. Для этого, несомненно, требуются более детальные молекулярно-

генетические исследования структуры, функций и взаимодействий продуктов этих генов, расшифровка путей их действия.

Положения, выносимые на защиту, представляются, в целом, корректными, однако вопрос вызывает положение 5 о «генетическом клиническом паспорте здоровья человека». Это направление достаточно давно развивалось коллективом под руководством проф. В.С. Баранова, значимость его очевидна. Но в чем состоит новизна этого положения применительно к рассматриваемому диссертационному исследованию?

Работа состоит из трех глав, первая из которых посвящена анализу изученных автором генетических особенностей ряда моногенных заболеваний, вторая – олигогенных и многофакторных заболеваний, третья – инфекционных. Такая структура работы представляется весьма четкой и обоснованной. Отрадно, что в одном из вступительных разделов автор уделяет внимание особенностям современной генетической терминологии в области медицинской генетики. Термин «вариант нуклеотидной последовательности» представляется, несомненно, более удачным, чем более распространенный «полиморфизм». В плане терминологии представляется не очень удачным термин «предиктивная медицина». Зачем использовать англицизмы, если можно просто сказать «предсказательная медицина»? То же касается «мультифакториальных» заболеваний. «Мульти» на русский язык переводится как «несколько», но «факториал», – это не «фактор», который автор, очевидно, имеет в виду, а вполне устоявшийся математический термин.

Результаты исследования достойно опубликованы в 24 статьях в периодических изданиях, индексируемых в международных базах цитирования. В одной статье О.С. Глотов – первый автор, в шести – автор, ответственный за переписку, что свидетельствует в пользу значительного вклада, который он внес в проведенные работы. Результаты исследования прошли апробацию в примерно 50 устных докладах на российских и

международных конференциях. Выводы диссертационного исследования подкреплены публикациями в международных периодических изданиях, что свидетельствует в пользу их достоверности.

Результаты исследования описаны подробно, изложены достаточно четко, неплохо структурированы. Несколько раздражает регулярное исчезновение пробелов между словами по всему тексту диссертации. Некоторые из представленных данных требуют экспериментальной проверки. Это касается, например, данных об изменении стабильности белков на фоне определенных аминокислотных замен, предсказанных биоинформатическим путем (стр. 75). Кроме того, непонятно, почему именно снижение стабильности белка, по мнению автора, приводит к возникновению патогенных вариантов, всегда ли это так? Общим замечанием к результатам и дискуссии является не вполне глубокая проработка связи выявленных автором новых вариантов, ассоциированных с различными заболеваниями, с конкретными изменениями, которые они вызывают в структуре, и возможно, функциях соответствующих белковых продуктов. Было бы важно проанализировать возможные взаимодействия продуктов этих генов, что способствовало бы расшифровке генных сетей, опосредующих патогенез соответствующих заболеваний.

В целом, рассматриваемая диссертация представляет собой целостное и завершённое исследование, результаты которого вносят существенный вклад в знание о разнообразии изменений нуклеотидных последовательностей генов, ассоциированных с развитием некоторых моногенных, олигогенных, многофакторных и инфекционных заболеваний. Эти исследования создают большой фундаментальный задел, который, как хочется надеяться, в дальнейшем может быть раскрыт автором в виде детального изучения молекулярных механизмов, опосредующих развитие соответствующих заболеваний. Отрадно, что многие данные получены на выборках образцов пациентов Северо-Запада России, что подчеркивает

потенциальную практическую значимость исследования для здравоохранения Санкт-Петербурга и других регионов Северо-Запада.

Таким образом, диссертация Олега Сергеевича Глотова 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 Олег Сергеевич Гловтов заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не выявлены.

«07» июня 2023 г.

Председатель диссертационного совета
профессор, и.о. зав. кафедрой генетики и биотехнологии СПбГУ,
доктор биологических наук, профессор РАН А. А. Нижников

