

ОТЗЫВ

на диссертацию ГЛОТОВА Олега Сергеевича на тему: «Секвенирование экзона 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 перспективам предиктивной медицины, связанным с аспектами изучения экзона человека с применением методик секвенирования нового поколения (NGS) и интерпретации полученных результатов. Идентификация полиморфных генов и их вариантов, ассоциированных с различными патологическими состояниями, позволяет детально изучить их возможную патогенетическую роль в развитии заболеваний человека и является основой для современной концепции предиктивной медицины. Кроме того, популяционные исследования частот функциональных полиморфных генных вариантов показывают зависимость от региона проживания, этнической принадлежности, особенностей пищевого режима и многих других факторов. Поэтому одним из ключевых направлений повышения эффективности внедрения NGS в практику для задач предиктивной медицины является развитие популяционных баз (в том числе отечественных) для оценки частот генных вариантов, играющих роль в патогенезе наследственных и мультифакториальных заболеваний, совершенствование биоинформатических и статистических протоколов обработки и анализа данных секвенирования ДНК.

Сегодня есть четкое понимание, что генетический вариант является основным носителем предикции патогенности заболеваний с двумя основными характеристиками: пенетрантностью и экспрессивностью. Таким образом, термины, предложенные еще в 1925 году Тимофеевым–Ресовским, оказались настолько важными и опережающими свое время, что сейчас их сущность позволяют объяснить, почему такой термин как «мутация» уходит в прошлое, и теперь остается только термин «вариант» в пяти состояниях. Это является основной нитью данной диссертации.

В связи с этим, представленная диссертационная работа О.С. Глотова, посвященная проблеме оценки риска развития моногенной, олигогенной и мультифакториальной патологии, тяжести протекания некоторых вирусных инфекционных заболеваний у человека на примере Северо-Западного региона России на основании результатов экзомного секвенирования, является современной и актуальной.

Важнейшей особенностью диссертации является комплексный подход изучения генетических основ заболеваний, включающий анализ как моногенных и олигогенных заболеваний, так и мультифакториальных болезней.

Научная новизна диссертационной работы заключается в выявлении новых данных о распространенности моногенных заболеваний у лиц, проживающих в Северо-Западном регионе РФ, уточнены наиболее часто встречающиеся патогенные варианты генов *ABCA4* и *CFTR*, гене *LIPA* и ряда других генов. В исследовании показана эффективность новой технологии NGS, которая позволяет значительно повысить диагностику моногенного сахарного диабета, болезни Вильсона-Коновалова.

На большом клиническом материале установлены закономерности влияния моделей наследования на развитие таких заболеваний как гипертрофическая кардиомиопатия, моногенный диабет, семейная гиперхолестеринемия.

Важно отметить, что все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, подкреплены публикациями в международных изданиях, что подтверждает их достоверность и высокий уровень проведенной работы.

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.

Диссертационная работа О.С. Глотова построена в монографической форме. Диссертация 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.

Необходимо отметить, что изложение материала диссертации логично, автор четко и понятно доносит свои мысли до читателя, работа написана хорошим академичным языком. Название диссертации полностью отражает комплекс проведенных исследований. Работа выполнена на высоком методическом уровне, а полученные результаты вносят значительный вклад, как в изучение генетических основ здоровья человека.

Замечания и вопросы:

Насколько по мнению автора популяционные особенности будут влиять на риск различных типов заболеваний? Есть ли разница между популяционными особенностями для оценки риска моногенных и мультифакториальных заболеваний?

Достаточны изученные выборки, чтобы делать выводы на особенности всей популяции?

Будут ли продолжены исследования, особенно МФЗ? С построением собственных моделей риска?

Как автор объясняет разницу между найденными ассоциациями при изучении COVID-19 в своем исследовании и международными?

Не совсем ясно как сделать универсальный алгоритм диагностики моногенных заболеваний? Автор сам приводит пример, где экзомного секвенирования было недостаточно для подтверждения диагноза.

Упомянутые замечания и вопросы касаются деталей работы и не умаляют ее научного значения, а также никоим образом не ставят под сомнение основные выводы, которые подтверждены большим объемом экспериментальных данных.

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.

Доктор медицинских наук
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и терапии имени
академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Сычев Дмитрий Алексеевич



Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарева

01.06.2023.