

ОТЗЫВ

Труханова Арсения Ильича, доктора биологических 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.

Диссертационная работа Олега Сергеевича Глотова продолжает развитие концептуальных основ молекулярной медицины, трансляционной медицины как базы для одного из наиболее инновационных направлений - медицины «Здорового долголетия» и посвящена перспективам предиктивной медицины, связанным с аспектами изучения экзома человека с применением методик секвенирования нового поколения (NGS) и интерпретации полученных результатов.

Работа по идентификации полиморфных генов и их вариантов, ассоциированных с различными патологическими состояниями, позволяет детально изучить их возможную патогенетическую роль в развитии как моногенных, так и мультифакторных заболеваний человека и является основой для построения алгоритмов персонализации программ ведения пациентов в рамках предиктивной медицины. Популяционные исследования вариантов частот функциональных полиморфных генов позволяют сформировать фенотипический профиль пациента и показывают зависимость от региона проживания, этнической принадлежности, особенностей пищевого режима и многих других факторов. Как следствие, одним из ключевых направлений повышения эффективности внедрения методов NGS в клиническую практику для задач предиктивной медицины является развитие популяционных баз (в том числе - отечественных) для оценки частот генных вариантов, играющих роль в патогенезе наследственных и мультифакторных заболеваний, совершенствование биоинформатических и статистических протоколов обработки и анализа данных секвенирования ДНК. Экзомное секвенирование становится методом поиска новых генетических маркеров и мультифакторных заболеваний. Так, в проведенном исследовании, благодаря данному методу и уникальному биоинформатическому подходу удалось выявить более 10 новых маркеров сахарного диабета 2-го типа.

Предложены подходы в биоинформатике, которые учитывают ошибки референсного генома, популяционные частоты и другие особенности для корректной интерпретации данных секвенирования.

На основании проведенного исследования предложены алгоритмы генетической диагностики для МОДИ, болезни Вильсона-Коновалова, аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка, семейной гиперхолестеринемии, и других заболеваний.

Кроме того, важнейшей чертой диссертации является комплексный подход изучения генетических основ заболеваний, включающий анализ как моногенных и олигогенных заболеваний, так и комплексных, мультифакторных болезней. Кроме того, автор достаточно смело добавляет в общую концепцию генетические аспекты инфекционных болезней.

Исследование О.С. Глотова имело следующую цель: на основании результатов экзомного секвенирования определить факторы риска социально-значимых заболеваний и разработать методологические подходы для выявления клинически значимых генных вариантов с целью оценки риска развития моногенной, олигогенной и мультифакторной

патологии, тяжести протекания некоторых вирусных инфекционных заболеваний у человека на примере Северо-Западного региона России.

В главе 1 описаны основные методологические подходы к выполнению и обработке результатов NGS генов человека, популяционные особенности Северо-Западного региона РФ, рассматриваются особенности трактовки результатов экзомной NGS для оценки генетических рисков при моногенных заболеваниях.

В главе 2 рассматриваются особенности трактовки результатов экзомной NGS для оценки генетических рисков при олигогенных и мультифакторных заболеваниях в понимании значения тех или иных вариантов генома в аспекте современной концепции генетического клинического паспорта здоровья человека.

Глава 3 содержит сведения о применении NGS для исследования генных вариантов, предрасполагающих к тяжелым формам новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с учетом генетических вариантов как самого вируса SARS-CoV2, так и генных полиморфизмов у конкретных пациентов. Достаточно полная информация представлена для полиморфизма гена *ACE2*, менее определенные ассоциации показаны между различными показателями тяжести COVID-19 и рядом генных вариантов, выявленных путем секвенирования экзома.

Важно отметить, что все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, подкреплены публикациями в международных изданиях, что подтверждает их достоверность и высокий уровень проведённой 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 чётко 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 в изучение генетических основ здоровья человека.

Вопросы и замечания к автору:

Будут ли популяционные особенности влиять на риск различных типов заболеваний? Есть ли разница между популяционными особенностями для оценки риска моногенных заболеваний?

Как автор объясняет разницу между найденными ассоциациями при изучении COVID-19 в своем исследовании и международными? Это популяционные особенности или сбор материала?

Из текста диссертации не совсем ясно каким представляется 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 биологических наук, председатель правления
АНО «Национальная Академия Активного Долголетия» _____ (А.И. Труханов)

26 мая 2023 года

Подпись руки А.И. Труханов заверяю:



Исполнительный директор АНО «Национальная Академия Активного Долголетия»

М.В. Письменная _____

«29» _____ 2023 г.

М.П.

