

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Болдуевой Светланы Афанасьевны на диссертацию Гаврилюк Н.Д. «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:
14.01.05 – кардиология

Актуальность темы исследования

В настоящее время число пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты неуклонно растет, что связано с улучшением и повсеместным внедрением визуализирующих методик. Однако до сих пор имеется большое количество пробелов в отношении понимания этиологии заболевания. Известно, что по сравнению с аневризмой брюшной аорты, для которой характерно атеросклеротическое поражение с дальнейшей дилатацией аорты, для аневризмы грудного отдела большое значение имеет генетическая предрасположенность.

Достижения последних лет в изучении генетики аневризмы восходящего отдела аорты позволили выделить определенные гены, мутации в которых являются причиной формирования аневризмы восходящей аорты. К ним относится ген гладкомышечного актина АСТА-2, который по данным литературы в большом проценте встречается у лиц с семейными аневризмами восходящей аорты. В то же время на сегодняшний день отсутствует статистика по спонтанным мутациям в гене АСТА-2 у лиц с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты.

Отдельный интерес представляет изучение роли полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ. Во многих работах показана роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе аневризмы грудной и брюшной аорты. Однако изучение полиморфных вариантов их генов было изучено на маленьких выборках без сопоставления с уровнем металлопротеиназ в тканях.

В соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению патологии аорты на сегодняшний день персонализированный подход с выявлением генетических мутаций у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты должен быть частью высокотехнологичной помощи. Использование генетического тестирования позволяет уточнять риски развития диссекции и разрыва аорты.

Таким образом, исследование Н.Д.Гаврилюк может не только расширить наше представление о механизмах формирования аневризмы восходящего отдела аорты, в связи с чем является весьма актуальным для фундаментальной науки, но и открывает новые горизонты для практической медицины.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено на высоком методологическом уровне.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации опираются на результаты обследования 335 пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты. Группу контроля составили 321 человек без расширения грудной аорты. Наряду с генетическим тестированием у обследуемых определялся уровень матриксных металлопротеиназ в ткани и сыворотке крови.

Объем исследуемой выборки вполне достаточен для формулирования выводов. Объем полученных данных адекватен для полноценной статистической обработки, которая выполнена на должном уровне.

Научная новизна полученных результатов и их значение для науки и практики

Автором выявлены новые ассоциации генотипов генов матриксных металлопротеиназ с наличием аневризмы восходящего отдела аорты. Было показано, что некоторые генотипы (АА rs11697325 гена *ММР9*, генотип СС rs2285053 гена *ММР2*, а также А аллель rs2252070 гена *ММР13*) ассоциированы с более высоким риском развития аневризмы восходящей аорты. Также обнаружены ассоциации

генотипов с более значимой дилатацией аорты и повышенным уровнем металлопротеиназ в ткани аорты и сыворотке крови. Таким образом, Определение генотипов полиморфных вариантов *MMP2*, *MMP9* и *MMP13* может быть использовано для выявления групп высокого риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. Получение информации о вышеуказанных полиморфизмах может быть дополнительным аргументом при решении вопроса об операции у лиц с пограничным расширением аорты, что, безусловно, имеет большое практическое значение.

Автором также впервые в популяции Северо-Западного региона России проведено секвенирование гена гладкомышечного актина АСТА-2 у пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты. Получены результаты -15 миссенс-вариантов в некодирующих областях, 9 из них описаны ранее и 6 являются новыми.

Сведения о полученных генетических предикторах несемейной несиндромной аневризмы восходящего отдела аорты имеют большую практическую и теоретическую значимость и могут быть использованы при формировании групп высокого риска.

Оценка структуры и содержания диссертационного исследования

Работа изложена на 94 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», главы с результатами, исследования и главы обсуждения, а также - выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 136 источников.

Во введении сформулированы цели и задачи работы, раскрыты научная новизна и практическая значимость, выделены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы соответствует изучаемой теме, содержателен и опирается на результаты последних научных работ в данной области. Автор последовательно и широко освещает изучаемую проблему, обращая внимание на нерешенные вопросы. Обзор литературы читается с большим интересом.

В главе «материалы и методы» описана методология работы. Подробно освещены молекулярно-генетические методы и методы статистической обработки.

В третьей главе «результатов исследования» описано распределение генов матриксных металлопротеиназ среди пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты и в группе контроля. Выявлена ассоциация генотипа AA rs11697325 гена *MMP9*, генотипа CC rs2285053 гена *MMP2*, а также А аллеля rs2252070 гена *MMP13* с более высоким риском развития заболевания.

Также обнаружена связь полиморфного варианта AA rs11697325 гена *MMP9* с большим диаметром аорты и более высоким уровнем металлопротеиназы 9 в ткани аорты и сыворотке крови.

Кроме того, представлены данные о секвенировании гена гладкомышечного актина АСТА-2. Всего описано 15 миссенс-вариантов, 6 из которых выявлены впервые, а 9-известны.

В главе, посвященной обсуждению результатов, приводится сравнение данных, полученных в ходе настоящей работы с результатами других исследований. Анализируя собственные данные, автор подчеркивает связь матриксных металлопротеиназ с развитием аневризмы восходящего отдела аорты и предполагает возможность влияния полиморфизмов матриксных металлопротеиназ на уровень металлопротеиназ в ткани аорты и сыворотке крови. Также диссертант отмечает отсутствие значимых замен в экзонах гена гладкомышечного актина АСТА-2. Данная глава отличается логичностью и глубиной рассуждений автора, свидетельствуя о его высокой научной эрудиции и глубоких знаниях по изучаемой проблеме.

Стоит отметить полное соответствие выводов поставленным задачам. Основываясь на полученных результатах, автор смог разработать практические рекомендации по использованию данных работы.

Результаты исследования полностью отражены в печатных работах. По теме работы опубликовано 20 печатных работ, 6 из которых в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы диссертационного исследования неоднократно представлялись на национальных и европейских конференциях и конгрессах.

Автореферат диссертации написан в соответствии с правилами по оформлению ГОСТ и отражает содержание работы.

Тема исследования соответствует заявленной специальности.

Принципиальных замечаний к работе нет. Можно отметить единичные стилистические неточности и опiski, но в целом диссертация написана хорошим литературным языком. Данные замечания ни в коей мере не влияют на общую высокую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научную и практическую значимость.

Таким образом, диссертация Н.Д.Гаврилюк является оригинальным, выполненным на высоком современном методологическом уровне научным трудом, отличающимся стройностью и логичностью изложения и заслуживает самой высокой оценки.

Вопросы

1. У каких категорий пациентов Вы считаете целесообразным исследовать генетические полиморфизмы металлопротеиназ?
2. Хорошо известно, что urgentные операции при аневризмах восходящего отдела аорты значительно превосходят плановые по количеству осложнений. Учитывая результаты Вашей работы, какие факторы наряду с генетическими Вы рекомендуете учитывать для прогнозирования высокого риска развития осложненного течения данного заболевания?
3. По имеющейся информации у больных сахарным диабетом реже развиваются аневризмы восходящего отдела аорты. Подтвердила ли этот факт Ваша работа и как Вы можете объяснить данное обстоятельство?

Заключение

Диссертация Гаврилюк Натальи Дмитриевны на тему «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная под научным руководством

