



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail:corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д. м. н., профессор

Редько Андрей Николаевич

« 21 » *сентября* 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Гаврилюк Натальи Дмитриевны на тему: «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность проведенного исследования

Частота встречаемости аневризмы восходящего отдела непрерывно растет во всем мире. Однако, в связи с отсутствием симптоматики, до сих пор большинство случаев остается не выявленными до развития осложнений, нередко – фатальных. С другой стороны, на сегодняшний день нет надежных биомаркеров и предикторов развития аневризмы грудной аорты, которые позволяли бы вовремя выявлять данную патологию и проводить стратификацию риска в популяции.

В первую очередь это связано с отсутствием знаний обо всех причинах заболевания. Поэтому в настоящее время ведутся активные поиски ключевых механизмов развития аневризмы грудной аорты с целью определения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

Доказано, что в 20% случаев аневризма восходящего отдела аорты наследуется. Известно немалое количество генов, мутации в которых приводят к расширению восходящей аорты. Аортопатия в качестве симптома входит в ряд синдромов, включая синдром Марфана. В зависимости от генетического компонента течение заболевания отличается по скорости прироста диаметра и по среднему размеру, при достижении которого, наступают осложнения. Именно поэтому важно искать все генетические причины аневризмы грудного отдела.

На сегодняшний день генетические дефекты, объясняющие наследуемость аневризмы и отличия в течении заболевания, обнаружены лишь у 1/5 больных. Большинство из них описаны для семейной аневризмы аорты. В частности, при семейной аневризме в 20% случаев выявляются мутации в гене гладкомышечного актина ACTA2. Однако неизвестно, могут ли спорадические мутации и полиморфные варианты гена ACTA2 также являться фактором риска формирования аневризмы восходящего отдела аорты, как это происходит, например, с полиморфными вариантами гена Фибриллина-1 FBN1.

Во многих работах показана активная роль изменения баланса матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии аневризмы как грудной, так и брюшной аорты. Но до сих пор неизвестны главные причины изменения баланса матриксных металлопротеина. В нескольких работах на маленьких выборках описаны связи аневризмы грудной и брюшной аорты с полиморфными вариантами генов матриксных металлопротеиназ. Однако прямого сопоставления с актуальным уровнем матриксных металлопротеинах в тканях до сих пор не проводилось.

Таким образом, выявление новых генетических маркеров аневризмы восходящего отдела аорты, безусловно, делает эту работу актуальной, так как

расширяет возможности для скрининга аортопатии в популяции и персонализации риска пациентов с расширением восходящей аорты.

Научная новизна в исследовании и полученных результатах

В исследовании были получены данные, подтверждающие роль матричных металлопротеиназ в формировании аневризмы восходящего отдела аорты, с особенностями у лиц с бicuspidальным и tricuspidальным аортальным клапаном. Охарактеризовано дополнительное влияние атеросклероза на уровень матричных металлопротеиназ в стенке аорты, что подтверждает роль воспалительного процесса в патогенезе аневризмы.

Автором установлена связь скорости распространения пульсовой волны с уровнем матричных металлопротеиназ. Были получены новые данные об ассоциации генотипов полиморфных вариантов генов MMP9 (rs11697325), MMP2 (rs2285053) и MMP13 (rs2252070) с аневризмой восходящего отдела аорты. Кроме того, носители AA генотипа rs11697325 гена MMP9 имели больший диаметр аорты и повышенную активностью матричной металлопротеиназы 9 в ткани аорты.

В настоящее время поиск генетических факторов риска развития и прогрессирования аневризмы восходящего отдела аорты является одним из важных направлений исследований, в том числе для стратификации риска осложнений аневризмы у больных и формирования аневризмы у их родственников.

Практическая значимость исследования

Выявленные данные о большем диаметре и уровне металлопротеиназ у носителей AA генотипа полиморфного варианта rs11697325 гена MMP9 могут быть учтены в дальнейшем при работе с пациентами, их родными, а также должны быть использованы в фундаментальной науке.

В работе также проведено секвенирование гена гладкомышечного актина ACTA2, мутации в котором являются основным субстратом семейной аневризмы, в популяции пациентов с несемейной аневризмой. Не выявлено полиморфных вариантов в кодирующих областях гена. Полученные данные также имеют большое теоретическое и прикладное значение.

Основные результаты работы представлены в 20 печатных работах, в том числе 6 статей опубликованы в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены в качестве устных и постерных докладов на российских и зарубежных конгрессах. Основные научно-практические положения и выводы исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения кардиологии №6 НМИЦ им.В.А.Алмазова.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность основных положений и выводов автора диссертационного исследования базируется на достаточном по объему материале (335 обследованных), представленного в соответствии с целями и задачами работы, а также на применении современных методических подходов к оценке результатов исследования.

Группы обследованных пациентов репрезентативны, есть группа контроля – лица без расширения восходящего отдела аорты, но с сопоставимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В диссертации проведен всесторонний анализ и системный подход к решению поставленных задач.

Статистическая достоверность результатов, полученных в ходе работы, обеспечена детальностью обработки данных с изучением их ассоциаций адекватными методами математической статистики с использованием программы STATISTICA.

Представленное заключение с оценкой результатов исследования последовательно и обоснованно. Выводы корректны, соответствуют поставленным задачам. Основные результаты работы представлены в 20 печатных работах, в том числе 6 статей опубликованы в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены в качестве устных и постерных докладов на российских и зарубежных конгрессах. Основные научно-практические положения и выводы

исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения кардиологии №6 НМИЦ им.В.А.Алмазова.

Структура и содержание работы

Диссертация Н.Д.Гаврилюк изложена на 94 страницах машинописного текста и построена по традиционному плану: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 136 источников: 2- отечественных и 134 – зарубежных. В работе представлены 12 таблиц и 10 рисунков, отражающих наглядное представление о фактическом материале. Основная цель работы - оценить клиническое значение полиморфизмов кандидатных генов у лиц с несемейной несиндромной аневризмы восходящего отдела аорты. Для достижения данной цели автором поставлены 4 задачи, которые полностью раскрывают смысл работы.

В первой главе (обзор литературы) изложены данные о распространенности аневризмы восходящего отдела аорты, подробно описаны современные представления об этиологии и патогенезе данного заболевания. Собрана информация о влиянии традиционных факторов риска сердечно-сосудистой системы на развитие аневризмы восходящей аорты. Также отмечена роль бicuspidального аортального клапана. Приведены сведения о значении нарушения баланса матриксных металлопротеиназ в патогенезе аневризмы восходящей аорты.

Особое внимание уделено роли генетической предрасположенности. Описаны синдромные и несиндромные, семейные и несемейные варианты дилатации восходящей аорты. Также автор подробно представил современные знания о роли генетических вариантов генов матриксных металлопротеиназ в патогенезе аневризмы восходящей аорты.

Автором приведены данные о роли мутаций в гене гладкомышечного актина ACTA2 в патогенезе семейной аневризмы грудной аорты. При этом неизвестна роль полиморфных вариантов гена ACTA2 у лиц с несемейной аневризмой аорты.

В этой главе подробно описана проблема ранней диагностики, включая популяционный скрининг, и выбора метода лечения пациентов с аневризмой восходящей аорты, исходя из отсутствия знаний о всех генетических вариантах, отвечающих за наследование и заболевания.

Во второй главе представлен план исследования, критерии включения и невключения в исследование. Дано описание клинических данных больных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, используемых в диссертационной работе. Также описаны используемые современные методы статистического анализа (линейный множественный регрессионный анализ, логистическая регрессия).

В третьей главе произведена оценка уровня и активности матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови и ткани аорты больных с аневризмой восходящего отдела аорты. Подтверждены отличия в уровне металлопротеиназы 9 типа в популяции пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и tricuspidальным аортальным клапаном только при исключении атеросклероза. Пациентам с аневризмой восходящей аорты выполнена оценка показателей жесткости сосудистой стенки, которые были ассоциированы с диаметром брюшной аорты и дуги аорты.

Проведено генотипирование полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ, по результатам которого выявлены генотипы, имеющие более высокий риск развития аневризмы восходящего отдела аорты: AA rs11697325 гена *MMP9*, генотип CC rs2285053 гена *MMP2*, а также A аллель rs2252070 гена *MMP13*. Проведено сопоставление генетических вариантов генов с актуальным уровнем матриксных металлопротеиназ в крови и ткани. Обнаружена связь генотипа полиморфного варианта гена матриксной металлопротеиназы 9 типа *MMP9* с увеличением активности данной протеиназы в ткани аорты, а также с большим диаметром восходящей аорты.

Проведено секвенирование гена гладкомышечного актина *ACTA2*, по результатам которого выявлено 15 миссенс вариантов в некодирующих областях (варианты с неизвестной значимостью)

Глава обсуждение материалов выстроена традиционно. Автор проводит

сравнение полученных данных с итогами других исследований, посвященных изучению аневризмы восходящего отдела аорты.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Оформление диссертации и автореферата соответствуют требованиям ГОСТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты, полученные в диссертационной работе Гаврилук Н.Д. на большой выборке пациентов с расширением восходящей аорты, имеют важное значение как для практической медицины, так и для дальнейших фундаментальных научных исследований в данной области. В частности, приведенные в работе полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с большим диаметром аорты, могут быть использованы при принятии решения о протезировании аорты у лиц с пограничным расширением или при планировании хирургического лечения аортального клапана у лиц с умеренным расширением восходящего отдела аорты.

Важное практическое значение играют и полученные сведения об отсутствии широкого распространения мутаций гена гладкомышечного актина АСТА2 в популяции Северо-Западного региона России.

Замечания

Диссертация безусловно заслуживает положительной оценки. В содержании, основных положениях, и выводах принципиальных недостатков нет. В работе выявлен ряд отдельных стилистических неточностей и опечаток.

При ознакомлении с научным исследованием возникли следующие вопросы:

1. Учитывая полученные Вами данные, можно ли говорить о возможности использования матриксных металлопротеиназ в качестве биомаркеров аневризмы восходящего отдела аорты?

2. В связи с тем, что не обследованы семьи больных, какое количество семейных аневризм могло попасть в исследование?

3. Можно ли предполагать, что уровень матриксных металлопротеиназ в ткани аорты у лиц с дилатацией восходящего отдела аорты является детерминированным генетически?

Необходимо отметить, что приведенные вопросы носят дискуссионный характер, не влияя на общую положительную оценку работы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

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 доктора медицинских наук Моисеевой Ольги Михайловны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача – изучены новые наследственные факторы риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов, рекомендаций и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гаврилюк Натальи Дмитриевны «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты», обсужден и одобрен на заседании кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол
кафедрального заседания № 3 от «20» января 2021 г.

Заведующий кафедрой
кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук Барбухатти Кирилл Олегович

Подпись Барбухатти Кирилла Олеговича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор философских наук,
профессор



Татьяна Афанасьевна Ковелина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4;
email: corpus@ksma.ru; тел.: +7 (843) 236-12-72; сайт: www.ksma.ru