

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича заведующего первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы “Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г.Москвы” на диссертацию Н.Д. Гаврилюк «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы исследования**

Аневризма грудного отдела аорты – заболевание, ответственное за значительное число смертей от ее разрыва – до настоящего времени находится «в тени» других кардиологических болезней. Развитие аневризмы грудного отдела аорты подчиняется другим (по сравнению с аневризмой брюшного отдела) закономерностям. У значительного числа больных удается обнаружить генетическую подоплеку болезни, что в первую очередь, относится к ее семейным случаям. Существенно меньше известно про «несемейные» формы заболевания. Главными проблемами, на сегодняшний день, являются раннее выявление заболевания и отбор больных, имеющих высокий риск диссекции. Обе эти проблемы далеки от разрешения. Именно их изучение и явилось основой для диссертационной работы Н.Д. Гаврилюк. Остается также за пределами доказательного поля подход к проблеме «пограничного» расширения грудного отдела. Эти больные нуждаются в стратификации рисков осложнений. Согласно действующим рекомендациям ESC/EACTS, основным показанием к оперативному вмешательству является достижение определенного диаметра восходящей аорты, при этом, как показывают данные наблюдательных исследований, большая доля диссекции восходящей аорты приходится на пациентов с пограничными значениями

диаметра аорты. Среди возможных путей выявления таких больных перспективным представляется поиск генетических предикторов, а также анализ различий в экспрессии матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, что до настоящего времени подробно не изучалось.

В связи изложенным актуальность диссертации Н.Д. Гаврилюк не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе Гаврилюк Н.Д впервые исследован профиль матриксных металлопротеиназ в биопсийном материале аорты, полученном при хирургическом вмешательстве. Показана ассоциация активности металлопротеиназ с морфологией аортального клапана.

Впервые у больных несемейной формой аневризмы восходящего отдела аорты изучена вариабельность генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы. Показано, что носители генотипа АА гена *MMP9*, генотипа СС гена *MMP2*, а также носители А аллеля полиморфизма гена *MMP13* имеют более высокий риск развития аневризмы восходящей аорты. Выявлена ассоциация носительства вариабельности гена *MMP9* с диаметром восходящей аорты и концентрацией ММП9 в тканях аорты.

Автор выявил ранее не описанные редкие интронные варианты гена гена гладкомышечного актина *ACTA2*.

### **Степень обоснованности и достоверность полученных в диссертации данных.**

Диссертационная работа Гаврилюк Н.Д. структурирована в соответствие со сформулированной целью и задачами. Протокол исследования позволяет ответить на поставленные вопросы. Группа больных с аневризмой грудного отдела аорты (335 больных) разделена на подгруппы в зависимости от морфологии аортального клапана. Кроме того, у 66 больных изучен биопсийный материал, взятый во время операции по протезированию

аорты. Кроме того, для каждого фрагмента работы использована специально подобранная контрольная группа больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без аневризмы – для оценки влияния факторов риска и группу здоровых лиц -для фрагмента с генотипированием. Кроме того, материал 15 доноров для ортотопической трансплантации сердца составил контрольную группу для оценки содержания матриксных металлопротеиназ. Исследована скорость распространения пульсовой волны, что позволило автору оценить возможности неинвазивной диагностики при аневризме грудного отдела аорты. В работе применены современные и методики адекватные статистического анализа, что позволяют делать обоснованные заключения.

### **Научная и практическая значимость**

Значимость данной диссертационной работы для науки связана с тем, что в ней впервые на основе клинико-генетического анализа выявлено возможное обоснование различных вариантов течения аневризмы грудного отдела аорты, ассоциированное с различиями в экспрессии матриксных металлопротеиназ. При этом, выявлены различия в патогенезе семейной и несемейной формы заболевания. Полученные крайне важные для дальнейшего планирования исследований в области разработки подходов к возможной медикаментозной профилактики диссекции грудного отдела аорты.

С практической точки зрения диссертанту удалось выявить прогностически неблагоприятный вариант генотипа больного (на основе анализа полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ). Значительный практический интерес также представляют собой данные, касающиеся различий в течении заболевания в зависимости от морфологии аортального клапана.

Таким образом, как с теоретической, так и с практической точки зрения данная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук.

## **Содержание работы, ее завершенность и оформление работы**

Диссертационная работа изложена на 94 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы и благодарности. Список литературы включает 136 источников: 2 отечественных и 134 зарубежных. Работа проиллюстрирована 10 рисунками, 12 таблицами и 1 клиническим примером.

Во введении автором показана актуальность, сформулированы цели и задачи исследования.

Литературный обзор в полной мере раскрывает актуальность изучаемой в диссертации проблемы и показывает целесообразность дальнейшего исследования в данной области. Описано определение и распространенность заболевания, особенности эмбриогенеза, которые могут лежать в основе развития аневризмы, изложена возможная роль традиционных факторов риска, данные, касающиеся наследственной предрасположенности к болезни. Отдельный раздел обзора посвящен проблеме двустворчатого аортального клапана. Описано значение изменения белкового состава экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе заболевания, роль матриксных металлопротеиназ, и место гладкомышечных клеток. Описаны подходы к диагностике и лечению, включая особенности генетического тестирования.

В главе «Материалы и методы исследования» описана клиническая характеристика больных, применяемые инструментальные и лабораторные методы, такие как эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография, аппланационная тонометрия, а также методики исследования металлопротеиназ и генетического тестирования, включая секвенирование следующего поколения. Здесь автору, на наш взгляд, следовало бы чуть подробнее описать методику пуллирования ДНК (либо дать соответствующую ссылку). Подробно описаны статистические методы обработки полученных в работе данных.

В главе, посвященной результатам исследования приведена клиническая картина больных с аневризмой восходящего отдела аорты, последовательно описаны результаты эхокардиографии, компьютерной томографии, аппланационной тонометрии. Дана характеристика группы хирургического лечения. Приведены полученные в работе уровни матриксных металлопротеиназ в тканях аорты. Затем описаны данные генетического анализа - анализа полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ. В следующем разделе приводятся клинические характеристики больных с расслоением восходящего отдела аорты, затем приводится сравнение групп с расслоением восходящей аорты и неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты, исследуются больные в зависимости от остроты расслоения. Завершается глава данными по секвенированию гена гладкомышечного актина АСТА2. В главе «Обсуждение результатов» последовательно сопоставляются сведения литературы и собственные результаты. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат содержит все требуемые разделы, отражает содержание диссертационной работы.

По материалам диссертации опубликовано 20 работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования. Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на региональных и национальных конференциях и конгрессах.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Изложение материала и результатов диссертационного исследования стилистически грамотно, хорошо иллюстрировано, легко для восприятия.

Принципиальных значений по сути выполненной работы нет. Небольшое число пунктуационных ошибок и стилистических неточностей не снижают несомненную научную и практическую ценность работы.

Вопросы:

1. Чем объясняется накопление случаев сахарного диабета в группе больных с неосложненным течением аневризмы грудного отдела аорты?
2. Единственными находками при секвенировании гена АСТА2 оказались редкие интронные варианты. Учитывая методику NGS, может быть отсутствие значимых результатов связано с тем, что большая часть некодирующих областей гена не изучена?
3. Какая часть больных имела сопутствующий атеросклероз КА и были ли какие-либо особенности до и послеоперационного ведения.

### **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, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение задачи – выявлены дополнительные факторы риска развития аневризмы восходящего отдела аорты, что имеет важное значение для кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Совокупность полученных результатов вносит значительный вклад в развитие практической медицины. По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертационная работа Н.Д. Гаврилюк 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.

**Официальный оппонент**

Заведующий первичным сосудистым  
отделением ГБУЗ «Городская клиническая  
больниц №51 ДЗ г.Москвы»,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Затейщиков Дмитрий Александрович**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения  
г.Москвы» 121309, г.Москва, ул.Алябьева, д. 7/33, телефон +7 (499) 146-82-  
94, e.mail: [gkb51@zdrav.mos.ru](mailto:gkb51@zdrav.mos.ru), сайт [gkb51.com](http://gkb51.com)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Александровича  
Затейщикова заверяю:

Начальник отдела кадров  
«25» февраля 2021г



**Мартон Алла Евгеньевна**