

Отзыв
на автореферат диссертации
Гаврилюк Натальи Дмитриевны на тему «Значение полиморфизмов
кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

На сегодняшний день как в отечественной, так и в зарубежной литературе активно обсуждается важность персонифицированного подхода в диагностике и лечении аневризмы грудной аорты. Особое внимание уделяется выявлению наследственной предрасположенности в развитии аневризмы аорты, а также риска возникновения осложнений у пациентов с уже диагностированной патологией аорты. Такой анализ особенно важен с учетом роста заболеваемости аневризмой грудного отдела аорты и необходимостью идентификации надежных предикторов неблагоприятного исхода.

Актуальность данного диссертационного исследования заключается в том, что на большой выборке проанализировано влияние различных вариантов генотипов генов матриксных металлопротеиназ на риск развития аневризмы восходящего отдела аорты и проведено сопоставление генотипов по уровню соответствующих матриксных металлопротеиназ в ткани аорты и сыворотке крови. Выявлены генотипы, ассоциированные с аневризмой восходящего отдела аорты - генотип AA и генотип CC полиморфных вариантов rs11697325 и rs2285053, А аллель полиморфного варианта rs2252070. Кроме того, показано, что наличие AA генотипа rs11697325 сопряжено не только с увеличением уровня соответствующей матриксной металлопротеиназы, но и с более выраженным расширением аорты.

В настоящее время большое внимание уделяется гену гладкомышечного актина *ACTA2*. Появляется все больше работ о выявлении мутаций в гене *ACTA2* при аневризме восходящей аорты. Однако, частота встречаемости спонтанных мутаций в гене *ACTA2* у лиц со спорадической аневризмой аорты до сих пор до конца не изучена.

В представленной работе впервые на большой выборке пациентов Северо-Западного региона РФ проведено секвенирование гена гладкомышечного актина *ACTA2*. Полученные результаты – отсутствие значимых полиморфных вариантов, являются безусловно важными для практического здравоохранения и исследований в этой области в дальнейшем. В практических рекомендациях отмечена нецелесообразность рутинного поиска изученных мутаций в гене *ACTA2* для выявления в общей популяции лиц с высоким риском развития аневризмы восходящего отдела аорты.

Автореферат диссертации дает полное представление о ее содержании. Положения и выводы имеют практическую значимость и научную ценность. Автором применены адекватные методы статистической обработки данных. Основные результаты исследования изданы в печати и доложены на Всероссийских и международных конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 10 статей, 6 из них – в научных рецензируемых журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России.

По содержанию и оформлению автореферата можно высказать ряд замечаний.

1. Статистическая информация по встречаемости смертности от АВОА, включая периоперационную летальность, в основном старше 5-лет и не содержит достаточно данных по Российской Федерации.

2. Термин «несиндромная аневризма» требует дополнительных пояснений. Из контекста можно понять, что, очевидно, «несиндромность» подразумевает отсутствие конкретных синдромов: синдрома Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Лойса-Дитца и др. Возникает вопрос каких других, и как все они исключались?

3. Не приведены данные родословной, неясно на основании каких критериев исключались семейные варианты АВОА.

4. Не всегда понятны причины и критерии выделения подгрупп, а также используемая при этом терминология, например, «условное разделение на подгруппы с бикуспидальным и трикуспидальным аортальным клапаном» (стр. 7 и 9).

5. Утверждение о сопоставимости сравниваемых групп на стр. 8 по демографическим показателям противоречит данным таблицы 1 на стр. 10 и выводу 1 на стр. 17. Сопоставимость говорит об отсутствии различий, таблица 1 – о наличии достоверных различий по полу и возрасту, вывод 1 – только о различиях по полу.

6. Мощные корреляционные связи СРПВ с концентрацией ММП2 и ММП9 в сыворотке крови у больных с АВОА и в ткани у больных с ТАК с ММП1 (стр. 12) должны быть проиллюстрированы рисунком.

7. Исключение значимых стенозов по данным коронарной ангиографии не может полностью исключить влияние атеросклеротического процесса (стр. 12 и 13). Возникает подмена понятий, что несколько искажает смысл вывода 4 (стр. 17).

8. Из текста на стр. 14 и в таблице 5 на стр. 14-15 следует, что риск АВОА значимо повышен только у носителей генотипа АА гена ММП9, тогда как исследование полиморфизмов генов ММП2, ММП13 показало лишь малое увеличение риска. При этом в практических рекомендациях автором предлагается использование для выявления групп высокого риска полиморфизмов всех перечисленных генов, что не может быть экономически целесообразным.

9. Аббревиатуры в тексте и в списке сокращений содержат ошибки. Часть сокращений (АСТ, АЛТ) в тексте не используется, часть (ТИМП, ЛПНП, ЛПВП и др.) используется только раз. Некоторые (ММП, ТИМП, АВОА, SNP) поясняются неоднократно – в списке сокращений и в тексте. Сокращения используются в различном написании (ХС-ОХС) и различной транслитерации (ММП-ММР).

10. Аббревиатуру ТАК желательно расшифровать как трехстворчатый аортальный клапан, а не трикуспидальный аортальный клапан во избежание двойного толкования.

Однако все высказанные по содержанию и оформлению замечания не являются принципиальными и не умаляют научного значения полученных данных.

