



изолированном вовлечении сердца и ранних стадиях инфильтративных заболеваний миокарда и болезней накопления.

Идиопатическая ГКМП характеризуется различным возрастом манифестации первых клинических проявлений заболевания. Несмотря на большое количество исследований, включающих пациентов с идиопатической ГКМП в молодом и среднем возрасте, группа пациентов пожилого возраста охарактеризована явно недостаточно. Такая демографическая детерминанта, как пол, также вносят свой вклад в особенности клинической картины и ремоделирования сердца при идиопатической ГКМП. Однако, публикации, представляющие сходства и различия в течении идиопатической ГКМП у женщин и мужчин пожилого возраста в российской популяции, отсутствуют.

Генетические исследования при идиопатической ГКМП в последние годы являются одними из важнейших направлений изучения данной патологии. Фенотипические проявления у пациентов с идиопатической ГКМП, являющихся носителями одного и того же генетического варианта, отличаются не только в различных популяциях, но и у членов одной семьи, что предполагает поиск ко-факторов, модулирующих течение заболевания.

Показана роль в развитии и прогрессировании ГКМП полиморфных вариантов генов — модификаторов.

Большинство работ за рубежом и в России посвящено оценке влияния полиморфных вариантов ангиотензин превращающего фермента (ACE) на степень ГЛЖ, рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1) и эндотелина-1 (END1) на фенотипическую экспрессию, резистина (RETN) на степень выраженности фиброза, ACE, AGTR1, альдостерон синтазы, рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, проколлагена  $\alpha$ -1,  $\beta$ 1-адренергического рецептора, эндотелиальной синтазы оксида азота, RETN, кальмодулина, END1 и фактора некроза опухоли альфа на прогноз у пациентов с ГКМП, преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. В ряде работ исследуется генетический полиморфизм в генах, кодирующих



выработку белков саркомера, преимущественно в MYH7 (бета тяжелые цепи миозина) и MYBPC3 (миозин-связывающий белок С), у молодых пациентов.

В последние годы представляет интерес изучение полиморфных вариантов в генах, находящихся в кластере с генами, кодирующими выработку белков саркомера. Одним из таких генов является ген-модификатор MADD (белок домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы), находящийся в кластере с геном, кодирующим выработку миозин-связывающего белка С. Предполагают, что ген MADD взаимодействуя с рецептором 1 типа фактора некроза опухоли альфа (TNFR1) и, модулируя активность фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), приводит к активации сигнальных каскадов, регулирующих процессы воспаления, пролиферации, выживания клеток, а также апоптоза. Полиморфные варианты гена MADD изучены в единственной работе зарубежных авторов на популяции пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска. Подобных исследований в группе пациентов с идиопатической ГКМП не проводилось.

Применение современных генетических технологий, в частности секвенирования нового поколения, облегчило выявление генетических вариантов и позволило расширить наши представления о значимости полиморфных вариантов, расположенных не только в экзонах генов, но также в интронных и промоторных регионах.

Исследуя когорту пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте нельзя не учитывать наличие сопутствующей патологии, особенно факторов кардиометаболического риска, частота встречаемости которых существенно увеличивается с возрастом.

Получены противоречивые данные, касающиеся влияния артериальной гипертензии и ожирения на особенности клинической картины и ремоделирования сердца у пациентов молодого и среднего возраста, что требует дальнейших исследований в этом направлении, в том числе и выполнение работ на российской популяции пациентов с идиопатической

ГКМП в пожилом возрасте. Необходимо изучение роли сопутствующих заболеваний как возможного триггера в прогрессии ГКМП.

Учитывая вышесказанное, диссертационное исследование А.А. Поляковой, целью которого было установить особенности клинического течения, гендерные отличия, роль факторов кардиометаболического риска и генетические детерминанты идиопатической гипертрофической кардиомиопатии у пациентов пожилого возраста, отражает современные тенденции в изучении гипертрофической кардиомиопатии.

### **Оценка новизны полученных научных результатов**

Диссертационная работа Поляковой А.А. посвящена исследованию группы пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, описанию клинической картины и гендерных отличий, генетических детерминант и кофакторов, модулирующих течение заболевания.

Теоретическая значимость работы обеспечивается комплексным подходом к изучению генетических детерминант, с оценкой как причинных генетических вариантов, так и полиморфных-вариантов генов-модификаторов, вносящих вклад в изменение ремоделирования сердца и внесердечные проявления.

Применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить новые генетические детерминанты в генах, кодирующих выработку белков саркомера, Z-диска, цитоскелета и ионных каналов, имеющих преимущественно вероятно-патогенное значение и неопределенную значимость, что подчеркивает важность дальнейшего проведения подобных исследований и накопления информации по установленным генетическим вариантам.

Изучение полиморфных вариантов гена-модификатора белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы (MADD), находящегося в кластере с геном, кодирующим выработку белка саркомера — миозин-связывающего белка С (MYBPC3), позволило продемонстрировать



ассоциацию ТТ генотипа и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD с развитием гипертрофии миокарда при идиопатической ГКМП, а также ассоциацию аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 и генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, в среднем и пожилом возрасте. При этом у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте чаще, чем в группе контроля и у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, встречается одновременное носительство генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы.

Единичные пилотные исследования последних лет посвящены изучению вклада полиморфных вариантов в интронных и промоторных регионах гена альфа-галактозидазы А в развитие полиневропатии. Автором получены новые данные об ассоциации полиморфных вариантов в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А с ангиокератомами и акропарестезиями у женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

### **Практическая значимость проведенного исследования**

В научной работе Поляковой А.А. у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте выявлена высокая частота факторов кардиометаболического риска, которые ассоциированы с нарастанием клинических, морфологических и гемодинамических проявлений и, возможно, являются триггерами прогрессии ГКМП. Данное наблюдение подчеркивает необходимость своевременно выявлять

потенциально модифицируемые факторы кардиометаболического риска и проводить коррекцию этих показателей.

Автором проанализировано влияние всех факторов кардиометаболического риска на особенности клинического течения ГКМП. Установлена ассоциация ожирения с увеличением толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия и конечно — диастолического размера левого желудочка, а также большая встречаемость симметричной формы гипертрофии левого желудочка, что требует динамического наблюдения за ремоделированием миокарда у пациентов с идиопатической ГКМП и ожирением с помощью эхокардиографии.

В диссертационном исследовании показана высокая частота транстиретинового амилоидоза, как наследственного, так и ненаследственного типов, у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, что требует персонализированного подхода к каждому случаю выявления ГКМП в пожилом возрасте для исключения фенокопий ГКМП.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационное исследование Поляковой А.А. включен 321 пациент, что является достаточной выборкой для проведения научной работы согласно представленному дизайну.

Достоверность полученной информации подтверждает проведенный статистический анализ данных при помощи пакетов математических программ, а также грамотная интерпретация полученных результатов. Описание первичных данных представляется убедительным, учитывая научно-медицинский уровень проведенного исследования, а также квалификацию клиники, в которой выполнена данная работа с применением современных инструментальных и генетических методов диагностики.

Основные результаты диссертационной работы доложены на российских и международных научных конференциях и симпозиумах. По



результатам исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 10 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 33 тезиса как в российских (25), так и в зарубежных (8) сборниках трудов научных конференций.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Поляковой А.А. изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 13 рисунками, содержит введение, четыре главы, включая обзор литературы и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, который состоит из 173 источников, из них 7 - отечественных и 166 - зарубежных.

Текст диссертации соответствует заявленной научной специальности: 14.01.05 — кардиология.

Цель исследования соответствует теме работы, а сформулированные автором пять задач полностью раскрывают изложение материала и его анализ. Полученные выводы логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. В выводах сформулированы все установленные в работе научные результаты, практическое применение которых доступно отражено в практических рекомендациях. Таким образом, данная научная работа представляется целостной и законченной.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и в практическую работу отделения

кардиологии клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

В целом, диссертационная работа Поляковой А.А. вносит значительный вклад в расширение имеющихся представлений об особенностях клинического течения, генетических детерминантах и ко-факторах, вносящих вклад в ремоделирование сердца, у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Клинические, демографические и молекулярно-генетические детерминанты гипертрофической кардиомиопатии» №2018620528 от 05.04.2018г.

### **Замечания и вопросы к диссертанту**

Замечаний по автореферату и диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Поляковой Анжелики Александровны на тему «Особенности клинического течения и генетические детерминанты гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению особенностей клинической картины, демографических детерминант, генетических вариантов и ко-факторов, влияющих на ремоделирование сердца, у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, имеющей важное значение для практической кардиологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Поляковой Анжелики Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335;



