

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук

**Ларионовой Валентины Ильиничны на автореферат диссертации**

**Татариновой Татьяны Николаевны на тему:**

**«Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты»**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**по специальности 14.01.05 – кардиология.**

Коарктация аорты (КоА) входит в шестерку наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца (ВПС), частота встречаемости КоА колеблется от 0,23 до 0,33 случаев на 1000 новорожденных, что составляет около 6% от всех ВПС и занимает до 10% среди критических пороков.

Причина возникновения КоА до сих пор не установлена. Как и большинство аномалий выходного отдела левого желудочка, КоА чаще встречается у лиц мужского пола. Генетический компонент КоА уже давно признан в синдроме Шершевского-Тернера (кариотип X0), среди пациентов которого данный порок встречается с частотой около 35%. Исследования последних лет свидетельствуют, что генетическое вклад в развитие аномалий выходного отдела левого желудочка, в том числе и КоА, более важен, чем считалось ранее. Однако до сих пор не найдены конкретные гены, участвующие в развитии КоА, а также нет данных о факторах риска, способствующих развитию этого заболевания. В этом аспекте чрезвычайно интересным представляется исследование гена *NOTCH1*, участвующего на раннем этапе развития сердца и сосудов.

Ген *NOTCH1* является одним из компонентов большого семейства генов и одним из участников ключевого, для развития и функционирования организма, сигнального каскада, который в настоящее время носит названия сигнального пути Notch. Было показано, что мутации в генах-компонентах этого сигнального пути способны вызывать заболевания сердечнососудистой системы и некоторых других органов. В настоящее время не только доказана важная роль *NOTCH1* в развитии сердца и сосудов, но и выявлена связь мутаций в этом гене с формированием врожденных пороков сердца. Notch сигнальный путь играет одну из ведущих ролей в регуляции пролиферации и

апоптоза клеток, формировании границ тканей, а применительно к эмбриональному развитию сердца и сосудов — играет ключевую роль в протекании ряда процессов кардио- и васкулогенеза. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, роль Notch сигналинга в развитии сердца до конца не ясна. В результате последних исследований выявлено, что мутации в сигнальной системе *NOTCH1* являются причиной двустворчатого клапана аорты. Однако в настоящее время отсутствуют работы, доказывающие влияние данного гена на развитие КоА, что определяет актуальность диссертационной работы Т.Н. Татариновой для современной клинической и экспериментальной медицины.

Цель и задачи диссертационного исследования Т.Н. Татариновой логичны и четко сформулированы. В работе использованы современные методы исследования, которые позволяют решать поставленные задачи. Объем проведенных исследований достаточен для получения обоснованных выводов.

В диссертационном исследовании Т.Н. Татариновой на основании анализа и обследования семей получены новые данные, доказывающие, что у пациентов с КоА, родители которых имели ВПС, частота развития сочетанной врожденной патологии выходного тракта левого желудочка значительно выше. Выявлены дополнительные факторы риска, влияющие на течение беременности и формирование КоА у плода. Впервые установлена связь замены R1279H в гене *NOTCH1* с развитием КоА. Впервые предложена математическая модель прогнозирования развития КоА на основании исследования замен гена *NOTCH1*. В проведенном исследовании впервые представлены данные, полученные путем прямого секвенирования 10 экзонов гена *NOTCH1* от 200 человек обследованной контрольной группы, не имеющих ВПС по данным эхокардиографического исследования. В работе выявлены новые варианты гена *NOTCH1* как у пациентов с КоА, так и в контрольной группе. Впервые продемонстрирована связь вариантов гена *NOTCH1* с развитием аортальной недостаточности у пациентов с двустворчатым клапаном аорты.

Результаты диссертации отражены в 6 печатных работах, в том числе трех статьях в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, представлены в виде докладов и обсуждены на ведущих российских и зарубежных конгрессах.

Объем диссертационной работы полно и последовательно отражен в автореферате, что позволяет получить достаточное представление о целях, задачах, характере проделанного соискателем исследования.

Работа изложена грамотно и лаконично.

Принципиальных замечаний нет.

Диссертация Татариновой Татьяны Николаевны, на тему «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решены важные научно-практические задачи по поиску факторов риска и новых (молекулярно-генетических) методов диагностики коарктации аорты, что имеет большое значение для кардиологии.

Представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор Татаринова Татьяна Николаевна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Профессор ФГБНУ «ИЭМ»,  
Д.м.н., врач-генетик



Ларионова В.И.

Контактные данные:

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д.12.

Телефон: 8-812-237-10-30



Диссертация № 1

04/05/2016