



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«25» 04 2016 г. № 4/10/472
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Б.Котив



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Татариновой Татьяны Николаевны «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Работа Татариновой Татьяны Николаевны посвящена актуальной теме – изучению причин развития коарктации аорты (КоА), а также поиску новых методов диагностики и выявлению лиц группы риска, нуждающихся в дополнительном обследовании. Подобные комплексные исследования по изучению семей пациентов с КоА с применением современных комплексных методов обследования порока, в том числе молекулярно-генетических, и разработкой практических рекомендаций для врачей при проведении медико-генетического консультирования, проводятся впервые. Высокий процент встречаемости исследуемого порока среди критических заболеваний в периоде новорожденности и обуславливает необходимость максимально ранней диагностики этого заболевания.

Причина развития КоА до сих пор не установлена. Роль генетического фактора в развитии врожденных пороков сердца (ВПС), и в частности аномалий выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), изучалась с помощью экс-

периментальных моделей на животных — трансгенных/нокаутных мышах. Однако до сих пор не найдены конкретные гены, отвечающие за развитие данной патологии, чтобы объяснить связь существования различных типов аномалий ВОЛЖ среди членов одной семьи. Риск повторения в потомстве больных с аномалиями ВОЛЖ составляет 7-13%, что значительно выше, чем при других видах ВПС.

В результате последних исследований было выявлено, что мутации в сигнальной системе *NOTCH1* являются причиной ВПС, в частности двустворчатого клапана аорты (БАК), а частая ассоциация развития КоА с БАК (до 80%) дают возможность предположить их общий патогенетический механизм в эмбриогенезе. Однако в настоящее время отсутствуют работы, доказывающие влияние данного гена на развитие КоА.

Большая территория РФ, отдаленность ряда регионов от учреждений специализированной медицинской помощи и отсутствие обязательного эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) в скрининге в период новорожденности делают эту тему особенно актуальной для нашей страны. Выявление группы риска рождения ребенка с КоА только на основе сбора анамнеза позволит рекомендовать выполнение ЭхоКГ новорожденному, что обеспечит раннюю диагностику заболевания, своевременное оказание медицинской помощи, и тем самым снизит летальность и количество послеоперационных осложнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В результате проведенной работы были охарактеризованы морфофункциональные особенности КоА в изолированном ее варианте и в сочетании с БАК и другими ВПС, а также определена частота семейных случаев КоА и других врожденных аномалий ВОЛЖ, на основании которой были впервые выявлены факторы риска, влияющих на течение беременности и формирование КоА у плода.

В диссертационном исследовании Татариновой Т.Н. впервые представ-

лены данные, полученные путем прямого секвенирования 10 экзонов гена *NOTCH1* у 200 человек контрольной группы, что позволило полностью исключить у них наличие гемодинамически незначимых ВПС. Автором выявлены новые варианты гена *NOTCH1*, ранее не описанные по данным отечественной и зарубежной литературы и не встречающиеся в генетических базах данных, как у пациентов с КоА, так и в группе контроля. Впервые установлена связь между существованием замен/мутаций в гене *NOTCH1* у пациентов с сочетанием КоА с БАК в зависимости от нарушения функции аортального клапана. Также впервые установлена связь замены R1279H гена *NOTCH1* с развитием КоА.

В проведенном исследовании впервые предложена математическая модель прогнозирования развития КоА на основании исследования замен гена *NOTCH1*. Следует отметить, что группа пациентов с КоА в количестве 51 человека, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование гена *NOTCH1*) в настоящее время по данным литературы является самой многочисленной.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Выявлены факторы риска, способствующие развитию КоА, что позволило выделить группу лиц, имеющих высокий риск рождения ребенка с данной патологией, и обосновать необходимость медико-генетического консультирования и эхокардиографического обследования будущих родителей, в том числе отца ребенка.

Определены показания к проведению ЭхоКГ в комплексе скринингового обследования новорожденных, родители которых имеют аномалии ВОЛЖ, и в частности БАК, вне зависимости от отсутствия у них патологии по данным внутриутробной диагностики сердца плода.

Разработаны рекомендации детального уточнения не только анатомических особенностей, но и функциональных нарушений аортального клапана при проведении медико-генетического консультирования пациентов с БАК.

Выполненное в работе молекулярно-генетическое исследование значительно дополняет представления об этиологии КоА и аномалий ВОЛЖ.

Структура и содержание работы.

Диссертация изложена на 97 страницах машинописного текста. Работа содержит 10 таблиц и 8 рисунков. Работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 источников. Абсолютное большинство источников являются работами последнего десятилетия, преимущественно выполненными зарубежными исследователями.

Во введении нашли отражение актуальность, цель и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробация работы, а также структура и объем работы. В главе 1 автором приводятся подробные данные о частоте встречаемости КоА, описаны её анатомические и патофизиологические особенности. Даны сведения об актуальности проблемы и трудностях пренатальной диагностики. Подробно освещены аспекты эмбрионального развития КоА и даны исторические сведения о существующих теориях формирования КоА.

Из главы 2 становится ясным значительный объем проведенной работы: эхокардиографическое исследование было выполнено у 68 пациентов с КоА и их 77 родителей, у 60 детей и 120 родителей детской контрольной группы и у 200 контролей для молекулярно-генетического исследования. Секвенирование гена *NOTCH1* (10 экзонов и прилежащие к нему интроны) проводилось у 51 пациента и 200 человек контрольной группы. Также представлена характеристика обследованных лиц. В общую группу вошло 68 пациентов с КоА различной локализации, степени сужения и протяженности. Выделены 2 группы пациентов с КоА: в изолированном ее варианте и в сочетании с БАК. В контрольную группу для клинического исследования вошло 60 детей и 120 их родителей. Для генетического исследования было обследовано

200 человек старше 18 лет.

Для решения поставленных задач автором использованы современные методы исследования КоА, которые включали в себя подробный сбор анамнеза (акушерский анамнез, наличие профессиональных вредностей и отягощенной наследственности по ВПС у родителей, наличие экстрагени- тальной патологии матери), общий осмотр (в том числе измерение АД на ру- ках и ногах), ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография аорты, аортография, интраоперационная ревизия зоны коарктации, а также молеку- лярно-генетическое исследование. Статистическая обработка полученных ре- зультатов осуществлена автором с учетом современных требований к анали- зу данных медико-биологических исследований.

В главе 3 представлены результаты собственных клинических, инстру- ментальных и молекулярно-генетического методов исследования выделен- ных групп. Автором подробно охарактеризованы пациенты с КоА в зависи- мости от наличия или отсутствия у них замен в гене *NOTCH1*. В главе 4 про- веден глубокий детальный анализ полученных результатов в сопоставлении с литературными данными, что позволило автору сформулировать 5 научных выводов.

Таким образом, диссертационное исследование Татариновой Т.Н. про- ведено методологически правильно, в достижении обозначенной цели реше- ны все поставленные задачи. Обширный клинический материал, адекват- ность методов исследования поставленным задачам, тщательный и коррект- ный статистический анализ определяют обоснованность и достоверность вы- носимых на защиту научных положений, выводов и практических рекоменда- ций. Диссертация написана грамотно и изложена с логической последова- тельностью. Содержание автореферата полностью отражает содержание дис- сертационного исследования. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Мини- стерства образования и науки РФ.

Указанная область исследования и материалы диссертации соответ- ствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология как области науки,

занимающейся изучением широкого спектра проблем, связанных как с нормальным функционированием, так и с патологией сердечно-сосудистой системы человека.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования Татариновой Т.Н. используются в учебной работе кафедры педиатрии имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2), а также в клинической работе Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2). Целесообразно продолжить внедрение результатов в практику других лечебно-профилактических, консультативно-диагностических и медико-генетических центров.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату диссертации нет.

Заключение.

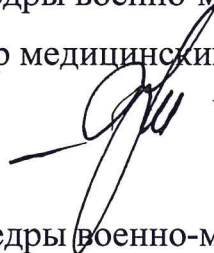
Диссертация Татариновой Татьяны Николаевны на тему: «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, характеризующие молекулярно-генетический метод диагностики коарктации аорты на основании замен в гене *NOTCH1*, а также изложены научно обоснованные принципы обследо-

вания и медико-генетического консультирования пациентов, имеющих риск рождения ребенка с коарктацией аорты, совокупность которых можно квалифицировать как решение задачи, имеющей существенное значение для развития клинической медицины и здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, 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 наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания № 23 от 12 апреля 2016 года.

Начальник кафедры военно-морской терапии
доктор медицинских наук



Черкашин Дмитрий Викторович

Профессор кафедры военно-морской терапии
доктор медицинских наук



Шуленин Константин Сергеевич

Подписи Черкашина Д.В., Шуленина К.С. заверяю
начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д.Е. Гусев