

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук

Гендлина Геннадия Ефимовича

127015 г. Москва, улица Писцовая, дом 10, корпус 2

тел. 8-916-730-09-86 email rgmugt2@mail.ru

на диссертацию Татариновой Татьяны Николаевны

«Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», представленную
на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология
(медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы. Представленное диссертационное исследование Татариновой Т.Н. относится к фундаментальным работам в области кардиологии. При этом, заявленная тема исследования имеет ярко выраженные прикладные, клинические особенности, расширяя наши знания и возможности комплексной диагностики врожденных пороков сердца (ВПС), а именно аномалий выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ): коарктации аорты (КоА) и двустворчатого (бicuspidального) клапана аорты (БАК). Актуальность работы Татариновой Т.Н. продиктована тем, что, несмотря на серьезные финансовые и интеллектуальные усилия современного здравоохранения, проблема ранней диагностики ВПС до сих пор адекватно не решена.

В России ежегодно рождается от 40 до 45 тысяч детей с ВПС (Шабалов Н.П., 2003). Согласно данным статистики российской федерации ВПС составляют не менее 30% всех врожденных пороков развития и их удельный вес возрастает с течением времени (Шарыкин А.С., 2005; Бокерия Л.А., 2002). Если учесть, что ВПС — причина 11% младенческих смертей и до 50% всех смертей, связанных с пороками развития, очевидной становится актуальность изучаемой проблемы (Шарыкин А.С., 2005; Осокина Г.Г., 2002).

По данным New England Regional Infant Cardiac Program, КоА является четвертым из наиболее часто встречающихся ВПС, требующим хирургического лечения в течение первого года жизни (Moss, 2008). Это связано с ранним развитием гемодинамических проблем при данном пороке.

Изолированная КоА приводит к смерти 41 – 46% детей в течение

первого года жизни, при ее сочетании с другими ВПС умирают 70 – 90% младенцев (Wood AE, 2004). При поздней диагностике КоА и оперативном лечении ребенка старше двух-трехлетнего возраста значительно возрастает риск наличия у них впоследствии резидуальной артериальной гипертензии и раннего атеросклероза (Brouwer R., 1994). Поэтому особенно важно диагностировать заболевание в максимально короткие сроки.

Однако, несмотря на совершенствование методов пренатальной диагностики, фетальная эхокардиография позволяет правильно идентифицировать КоА лишь в 30% случаев (Head C., 2005).

КоА - единственный ВПС, имеющий трудности диагностики на этапе ультразвукового обследования сердца у плода; с учетом большого числа критических состояний после рождения - дуктусзависимого кровообращения у ребенка, очевидно, что именно этот ВПС явился предметом настоящего исследования.

Причина возникновения КоА до сих пор не установлена. Как и большинство аномалий ВОЛЖ, 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 ВОЛЖ, в том числе и КоА, более важен, чем считалось ранее (McBride K., 2005). Однако до сих пор не найдены конкретные гены, участвующие в развитии ВПС, в частности КоА, а также нет данных о факторах риска, способствующих развитию исследуемого порока. В настоящее время доказана связь только мутаций в гене *NOTCH1* у пациентов с БАК (Penton A., 2012; MacGrogan D., 2010; Foffa, 2013).

Принимая во внимание крайне частое сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты - до 85% по данным зарубежной литературы (Moss., Adams, 2008; Cripe L., 2004), и ключевую роль сигнальной системы Notch в развитии сердца и сосудов; понятен и логичен выбор автором исследуемого гена.

Подводя итог вышеизложенному, следует заключить что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению причин и механизмов, приводящих к формированию коарктации аорты, генез развития данного порока до сих пор не установлен, что делает тему актуальной с научной и практической точек зрения.

Поэтому автор данного исследования ставит перед собой цель оценить вклад генетической составляющей в развитии КоА на основании анализа семейных форм заболевания и поиска мутаций в гене *NOTCH1*.

Научная новизна. В диссертационной работе Татариновой Т.Н. охарактеризованы морфофункциональные особенности коарктации аорты в изолированном ее варианте и в сочетании с БАК и другими ВПС. Установлено, что сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты наиболее часто наблюдается у лиц мужского пола по сравнению с изолированной коарктацией аорты. У пациентов с КоА и БАК чаще встречается аномалия митрального клапана. Различий в локализации, степени сужения, наличия рекоарктации аорты, сочетания с гипоплазией аорты и другими ВПС у пациентов с КоА в изолированном ее варианте и в сочетании с БАК получено не было.

Впервые выявлены факторы риска, влияющих на течение беременности и формирование КоА у плода. Установлено, что отягощенная наследственность по ВПС и наличие профессиональных вредностей у родителей, по отдельности, увеличивает риск рождения ребенка с КоА 1,5 раза. Отягощенный акушерский анамнез не влияет на развитие данного заболевания. Сочетание отягощенной наследственности с вредностями на производстве у родителей увеличивают риск рождения ребенка с КоА почти в 2 раза.

Впервые, как в отечественной, так и зарубежной литературе представлены данные прямого секвенирования гена *NOTCH1* у 200 обследованных доноров, по данным эхокардиографического исследования которым, были полностью исключены структурные аномалии сердца, в том числе гемодинамически незначимые.

Выявлены новые (нет сведений в генетических базах данных и в литературных источниках) варианты гена *NOTCH1* как у пациентов с коарктацией аорты, так и в контрольной группе.

Впервые продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов/замен в гене *NOTCH1* с развитием недостаточности двустворчатого клапана аорты.

Впервые установлена связь варианта R1279H гена *NOTCH1* с развитием коарктации аорты.

В проведенном исследовании впервые предложена математическая модель прогнозирования развития коарктации аорты на основании исследования замен гена *NOTCH1*.

В настоящее время, исследуемая группа пациентов с коарктацией аорты (51 человек), которой было выполнено молекулярно-генетическое исследование - секвенирование гена *NOTCH1*, является самой многочисленной.

Практическая значимость работы. Результатом проведенных диссертантом исследований стало теоретическое обоснование научного положения о том, что в основе развития аномалий ВОЛЖ: КоА и БАК лежат в том числе и генетические факторы. Установлены факторы риска развития КоА, что позволило выявить группу лиц, имеющих риск рождения ребенка с данной патологией и дать конкретные рекомендации по включению, у таких детей, в скрининговое обследование новорожденных эхокардиографическое исследование, что позволит ускорить диагностику порока, тем самым снизив летальность и развитие отдаленных послеоперационных осложнений. Даны конкретные рекомендации для проведения медико-генетического консультирования: 1. при планировании беременности для выявления вероятности развития КоА у ребенка, показано уточнение наличия патологии аортального клапана у родителей; 2. у пациентов с БАК необходимо детальное выяснение анатомии аортального клапана, а также нарушение его функции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В результате проведенной научной работы, выполненной на большом клиническом материале (только эхокардиографическое обследование проведено у 68 пациентов с КоА и их 77 родителей, у 60 детей и их 120 родителей клинической контрольной группы и у 200 человек генетической контрольной группы) и обширных лабораторных данных (секвенировано 10 экзонов и прилежащих к ним интронов гена *NOTCH1* у 51 пациента с КоА и 200 контролей) с использованием современных методов исследования, автором получены важные результаты, на основании которых обосновано выдвинуты научные положения, выводы и практические рекомендации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена тем, что методы исследования, используемые автором, информативны, соответствуют поставленным задачам, взаимно дополняют друг друга. Объем проведенных исследований достаточный. Все данные, полученные автором, достоверны и объективны, что документируется использованием современных методов статистического анализа.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертации. Разработанные на основе результатов и выводов диссертационной работы рекомендации могут быть использованы в работе лечебно-диагностических, консультативно-поликлинических и медико-генетических центров, в учебном процессе на кафедрах кардиологии, педиатрии, генетики ВУЗов и факультетов усовершенствования врачей. Основные положения диссертации внедрены в работу центров, занимающихся вопросами диагностики и лечения коарктации аорты.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом. Материалы диссертация изложены на 97 страницах машинописного текста, работа хорошо иллюстрирована, содержит 10 таблиц и 8 рисунков. Диссертационное исследование построено по традиционной схеме и состоит из введения, актуальности, главы о материалах и методах исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов,

практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 5 отечественных и 153 зарубежных источника. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК.

В главе 1 представлен обзор литературы, посвященный данной проблеме. В ней указаны современные данные, касающиеся распространенности ВПС и КоА, а также сведения об анатомических и физиологических особенностях порока, и трудностях пренатальной диагностики. Подробно описана эмбриология сердца и сосудов, формирование нормальной дуги аорты и КоА. В главе указаны исторические сведения о причинах формирования КоА, автором дан комментарий каждой из теорий с указаниями их положительных и отрицательных сторон.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. В ней дается развернутое представление о составе группы пациентов, включенных в исследование. Основная группа разделена на лиц, имеющих изолированный вариант ВПС и сочетание КоА с БАК. Описываются клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Особый интерес представляет глава 3, в которой представлены результаты собственных исследований. В главе дана подробная характеристика обследованных пациентов с КоА и их родителей в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с коарктацией БАК. Указана характеристика контрольных групп для клинического и генетического исследований с подробным описанием акушерского, гинекологического и семейного анамнеза для исследуемой и контрольной (детской) группы. На основании анализа семей пациентов с КоА и детской контрольной группы определены факторы риска развития КоА. При помощи эхокардиографического исследования родителей пациентов с КоА, выявлен большой процент у них ВПС и, в частности, БАК; особенно в группе обследованных отцов.

В главе подробно представлены результаты молекулярно-генетического исследования, которые иллюстрированы в виде таблиц и графических рисунков. Приведены результаты оценки влияния

аминокислотной замены R1279H на морфологические особенности КоА. Дан подробный анализ генетических вариантов в гене *NOTCH1* у пациентов с сочетанием КоА и БАК в зависимости от нарушения функции аортального клапана.

В заключительной четвертой глава проведен анализ полученных результатов, а также их сравнение с общемировыми данными. Сделанные выводы вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам исследования.

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнения не вызывает.

Личный вклад соискателя в исследование. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, их обработке и интерпретации, апробации результатов, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Полнота изложения основных результатов в научной печати. Материалы диссертации прошли широкую апробацию на Всероссийских и международных научно-практических конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых ВАК и зарубежных изданиях, которые полностью отражают основные результаты, полученные в диссертационном исследовании.

Автореферат соответствует теме диссертационного исследования и отражает содержание диссертации. Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. По существу работы замечаний нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Татариновой Татьяны Николаевны, на тему «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач: выявлены факторы риска развития коарктации аорты, предложен альтернативный (молекулярно-генетический) метод диагностики

коарктации аорты на основе исследования гена *NOTCH1*, обоснованы рекомендации при проведении медико-генетического консультирования пациентов с аномалиями выходного отдела левого желудочка; все вышеперечисленное позволит ускорить диагностику коарктации аорты, тем самым снизив летальность и число послеоперационных осложнений, что, в свою очередь, имеет большое значение для кардиологии и 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент
Профессор кафедры
госпитальной терапии №2
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук


Гендлин Г.Е.

11.04.16

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича «ЗАВЕРЯЮ».

Ученый секретарь Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



Максина А.Г.