

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,  
Затейщикова Дмитрия Александровича на диссертацию Поляк  
Мargarиты Евгеньевны «Клинико-генетический полиморфизм  
синдрома некомпактного миокарда левого желудочка у российских  
больных», представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 03.02.07 – генетика**

### **Актуальность темы исследования**

Среди всех фенотипических разновидностей генетически обусловленного поражения миокарда феномен некомпактности до настоящего времени изучен менее других. Это связано с редкостью заболевания, отсутствием четких морфологических критериев и относительно небольшим сроком выделения этой фенотипической группы в качестве самостоятельного объекта исследования. В последнее время фокус исследований постепенно смещается в сторону изучения ассоциации этого фенотипа с другими кардиомиопатиями. Несмотря на успехи в описании морфологических характеристик некомпактного миокарда и различных вариантов его сочетания с другими патологиями сердца, отсутствует единая гипотеза его этиологии и патогенеза. Кроме того, клиническая значимость изолированного некомпактного миокарда также не установлена.

В нескольких крупных исследованиях была отмечена высокая доля наследственных форм, однако единого подхода к ДНК-диагностике предложено не было.

Диссертационная работа Поляк М.Е. посвящена изучению клинического и генетического разнообразия синдрома некомпактного миокарда левого желудочка, что, безусловно, является актуальной научной задачей

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций.**

Относительно небольшой размер выборки больных (67 человек) связан с редкостью заболевания, однако он является достаточным для решения задач, сформулированных в диссертационной работе. В работе использован высокотехнологичный метод секвенирования – секвенирование следующего поколения, при этом полученные результаты подтверждались с помощью секвенирования по методу Сэнгера, являющегося золотым стандартом получения высокодостоверной генетической информации. Для оценки полученных результатов использованы адекватные статистические методы. Биоинформатическая обработка данных секвенирования проведена с использованием современных баз данных.

Положения диссертации логичны, выводы и практические рекомендации обоснованы и непосредственно вытекают из полученных результатов. Представленные рекомендации могут быть внедрены в клиническую практику. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, а также неоднократно представлены в виде устных и постерных докладов на научных конференциях.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе Поляк М.Е. исследуются клинические проявления и генетическое разнообразие синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

В основу работы положено разделение выборки по вариантам ремоделирования миокарда левого желудочка в группе пациентов с некомпактным миокардом, ранее такой подход не применялся. Впервые

изучен спектр генетических вариантов в 13 генах саркомерных и структурных белков у пациентов с НМЛЖ, что дало возможность описать новые генетические варианты саркомерных и структурных белков. Автор отмечает, что в таргетных генах было выявлено большое количество неописанных ранее генетических вариантов и вариантов с неустановленным клиническим значением.

Автором проведен анализ потенциальных корреляций генотип-фенотип, впервые показано, что наличие патогенного варианта в одном из генов исследованной панели ассоциировано с более ранней манифестацией заболевания и более агрессивным его течением. Также было показано, что соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда достоверно ниже у пациентов с патогенными/потенциально патогенными генетическими вариантами.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, обладают новизной и имеют практическое значение для кардиологической практики, медицинской генетики и медико-генетического консультирования.

С точки зрения дальнейшего планирования исследований в области изучения генетики некомпактного миокарда, данная работа дает основание для дальнейшего исследования фенотипической и генетической гетерогенности заболевания.

С практической точки зрения материал работы позволил автору обосновать простой алгоритм обследования больных, который можно

внедрить в практику работы учреждений, которые ведут подобных пациентов.

### **Структура работы**

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из традиционных разделов (введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список) и проиллюстрирована 28 таблицами и 25 рисунками. В библиографическом списке 106 литературных источников, из них 101 иностранный и 5 отечественных.

В главе 1 – обзоре литературы описаны история изучения феномена некомпактного миокарда, его эпидемиология, современные представления об этиологии, возможности обследования таких больных, включая инструментальные методы диагностики и диагностические критерии некомпактного миокарда левого желудочка. Отдельные разделы обзора посвящен генетическим основам заболевания, методикам медико-генетического консультирования при некомпактном миокарде левого желудочка, подходам к лечению.

В главе 2 описаны материалы и методы исследования, в том числе, характеристика обследованной группы пациентов, протокол обследования и молекулярно-генетические и статистические методы, примененные в работе.

Глава 3 содержит результаты их обсуждение. Описаны клинико-генеалогическая характеристика сформированной группы пациентов, анатомические варианты ремоделирования миокарда у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка, результаты молекулярно-генетического анализа, обсуждены вопросы интерпретации генетических

вариантов у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка, эффективность ДНК-диагностики некомпактного миокарда левого желудочка в нашей группе пациентов, приведен клиничко-генеалогический анализ заболевания и анализ корреляций «генотип-фенотип». В заключении резюмируются основные результаты работы. Выводы соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Результаты полностью опубликованы, число статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК достаточно.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Вопросы:

1. Можно ли рассчитывать, что при увеличении панели исследуемых генов могут быть выявлены дополнительные генетические различия между группами?
2. При исследовании больных, имеющих «дилатационный» фенотип, не изучалась структура гена титина – наиболее частого места локализации патологической мутации при ДКМП. Могло ли включение данного гена в панель изменить полученные результаты.

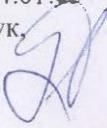
### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Поляк Маргариты Евгеньевны на тему «Клиничко-генетический полиморфизм синдрома некомпактного миокарда левого желудочка у российских больных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – генетика, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, Захлязьминской Елены Валерьевны. Работа выполнена на

достаточном методическом уровне и содержит новое решение актуальной научной задачи – изучение генетического спектра синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям. Работа соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г., №842), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.02.07 – генетика.

Официальный оппонент:  
заведующий первичным сосудистым отделением  
Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения «Городская клиническая больница №51  
Департамента здравоохранения города Москвы»  
доктор медицинских наук, профессор  
Шифр специальности: 14.01.05 – кардиология  
доктор медицинских наук,  
профессор

  
Дмитрий Александрович Затеищиков

Подпись д.м.н., профессора Затеищикова Д.А. заверяю.

Начальник отдела кадров



Алла Евгеньевна Мартон

Дата: « 04 » февраля 2020 г.

Адрес: 121309, г. Москва, ул. Аляшова, д. 7/33

Телефон: +7 (499) 146-82-94

e-mail: gkb51@zdrav.mos.ru