

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шестак Анны Геннадьевны «Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у российских больных», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика

Диссертационное исследование А.Г. Шестак посвящено изучению генетического разнообразия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у российских больных.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) — заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим замещением кардиомиоцитов правого желудочка жировой или фиброзно-мировой тканью, приводящим к атрофии и истончению стенки желудочка, его дилатации. Бессимптомно протекающее на начальных стадиях заболевание может приводить к возникновению нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии, правожелудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков с высоким риском внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста.

Заболевание относительно недавно идентифицировано, распространенность его мало изучена в связи с малосимптомным течением болезни и трудностями диагностики. Зачастую первым проявлением заболевания служит внезапная сердечная смерть на фоне физической нагрузки. Считается, что частота встречаемости АКПЖ может варьировать в пределах от 1:2000 до 1:5000. Первые клинические проявления могут возникнуть в юношеском возрасте, редко — старше 40 лет. Причина развития данной кардиомиопатии до настоящего времени остается неясной, единственной документально подтвержденной теорией на сегодняшний день является наследственная, объясняющая возникновение АКПЖ генетической мутацией. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений.

Цель работы и ее задачи четко сформулированы. В ходе выполнения работы задачи, поставленные автором, решены, и цель диссертационного исследования достигнута.

Научная новизна диссертационной работы обусловлена разработкой и внедрением в практическую работу протоколов ДНК-диагностики АКПЖ, что позволило проводить исследование этого заболевания в соответствии с международными рекомендациями. В работе впервые изучен спектр генетических вариантов в генах, кодирующих белки десмосом и ассоциированных с ними белков. Идентифицированы мутации, в том числе новые, приводящие к развитию заболевания. Исследован феномен «выпадения» аллеля на обеих платформах для секвенирования ДНК (прямое секвенирование по Сэнгеру и секвенирования нового поколения (NGS)). Было продемонстрировано влияние «выпадения» аллеля на диагностический выход ДНК-диагностики АКПЖ. Впервые проведена оценка риска «выпадения» аллеля в таргетных панелях генов.

Значимость полученных автором результатов для науки и практической медицины. В результате выполнения диссертационной работы автором установлена генетическая структура АКПЖ в выборке российских пациентов, выявлены новые, ранее не описанные мутации, оценена возможная степень их патогенности. Предложен оптимальный алгоритм ДНК-диагностики, что позволит своевременно выявлять носителей мутаций, проводить каскадный скрининг семей пробандов с выявленными мутациями, проводить профилактику внезапной сердечной смерти у носителей мутаций. Исследование феномена «выпадения» аллеля дает основание для исследования его на других панелях генов и других нозологиях, а полученные результаты могут быть применимы для разработки специальных биоинформатических ресурсов для поиска потенциальных регионов «выпадения» аллеля. Полученные результаты по изучению спектра генов, ассоциированных с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка, кодирующих белки десмо-адгезома, могут служить хорошим заделом для дальнейших

исследований в области понимания ультраструктуры мутантных десмосом и ассоциированных с ними белков.

Данное исследование позволяет сделать важные выводы не только о вкладе генетических данных в диагностику рассматриваемого заболевания, но и об информативности NGS (секвенирования нового поколения) в целом в медицинских исследованиях. Особенно хочется выделить часть подраздела, посвященного явлению «выпадения аллеля» (ADO) – феномену, снижающему точность ДНК-диагностики, в котором не только собственные результаты подвержены тщательнейшему анализу по выявлению возможного наличия ADO, но и предложены рекомендации по их обнаружению. На основании полученных данных автором проведены клиничко-генетические сопоставления и обсуждены гено-фенотипические корреляции в группе больных с АКПЖ. На основе проведенных исследований и анализа, автором предложен оригинальный алгоритм молекулярно-генетической диагностики больных с АКПЖ.

В заключении работы представлены выводы и практические рекомендации. Выводы отражают основу полученных результатов и хорошо коррелируют с положениями, вынесенными на защиту. Материалы исследования внедрены в консультативную и лечебно-диагностическую практику.

Материалы диссертации доложены на 10 российских и 12 международных конференциях. По теме диссертации опубликованы 76 научных работ, включая 23 статьи, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, и 5 статей, индексируемых в базах данных Scopus и/или Web of Science, и 53 тезиса научной работы в материалах конференций.

Исходя из данных, представленных в автореферате, диссертационное исследование Шестак А.Г. на тему «Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у российских больных» является самостоятельно выполненной научно-

квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, и полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2011г., №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

04.04.2022

Абрамычева Наталья Юрьевна,
ведущий научный сотрудник,
руководитель ДНК-лаборатории
5 неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
кандидат биологических наук



Н.Ю.Абрамычева

Почтовый адрес: Волоколамское шоссе д.80
ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
Телефон/факс: +7(963)7103464
Электронная почта: nataabr@rambler.ru

Подпись Абрамычевой Н.Ю. **заверяю**

Ученый секретарь ФГБНУ
«Научный центр неврологии»
кандидат медицинских наук



Д.В.Сергеев