

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

Уразовой Ольги Ивановны

**о диссертации Валиахметова Наиля Раушановича на тему:
«Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда
различного генеза», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

1.5.7. Генетика

Актуальность избранной темы. Болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) или «болезнь саркомера» – наследственное заболевание с поздней манифестацией (на третьем десятилетии жизни) и вариабельностью клинических проявлений – от малосимптомного течения до тяжелых аритмий с риском внезапной кардиальной смерти. Среди наиболее частых причин возникновения ГКМП выделяют мутации в генах саркомерных белков *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*. Однако величина их эффекта, а соответственно и значимость в патогенезе возникновения и развития ГКМП являются неоднозначными. В ряде случаев мутации не определяются. С другой стороны, отдельные генетические варианты могут быть не только пусковыми факторами заболевания, но и служить дополнительными факторами-модификаторами фенотипа при уже развившемся заболевании. Все большее внимание при ГКМП уделяется изучению патогенных эффектов не отдельных редких клинически значимых вариантов мутаций, а их комбинаций, в том числе с распространенными полиморфизмами, а также анализу условий, предрасполагающих или способствующих проявлению патологического фенотипа и определяющих клиническое течение болезни. Кроме того, показана ассоциация полиморфизма генов саркомерных белков с ремоделированием сердца у пациентов, имеющих артериальную гипертензию.

В этой связи диссертация Валиахметова Наиля Раушановича, направленная на сравнительный анализ вариабельности полной нуклеотидной последовательности генов саркомерных белков при ГКМП и компенсаторной гипертрофии миокарда у больных с артериальной гипертензией, представляется актуальной, значимой и востребованной для науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена в лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Все ее разделы, включая описание объекта, методов и результатов исследования, изложены в полной и доступной форме, достаточной для понимания, анализа и оценки диссертации.

В работе использован комплекс оптимальных молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов, соответствующих поставленным задачам.

Формулировки цели и задач исследования соответствуют названию и содержанию диссертации. Полученные в работе выводы аргументированы, являются логическим следствием полученных результатов. Основные положения носят тезисный характер, сформулированы четко в соответствии с задачами исследования и новыми результатами. Достаточный объем данных, их корректные анализ и интерпретация позволяют считать выносимые на защиту положения и выводы научно обоснованными.

Достоверность и новизна полученных результатов, их значимость для науки и практики. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом анализируемых показателей, логичностью дизайна диссертации, использованием высокоинформативных, адекватных цели и задачам методов исследования и критериев для статистического анализа. Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывают. Автором диссертации получены принципиально новые данные о вариабельности в генах саркомерных белков и ее роли в формировании фенотипа гипертрофии

миокарда различного генеза. Для выявления клинически значимых генетических вариантов гипертрофической кардиомиопатии, характеристики интронной изменчивости изучаемых генов саркомерных белков, а также определения гаплотипов, образованных выявленными вариантами, применялся метод секвенирования третьего поколения (нанопоровое секвенирование). Впервые проведен анализ ассоциаций выявленных однонуклеотидных вариантов и гаплотипов генов саркомерных белков с вариабельностью количественных характеристик патологии миокарда у пациентов с ГКМП.

Полученные соискателем данные о связи гаплотипов, сформированных некодирующими вариантами в генах саркомерных белков, с изменением структуры и функции миокарда у пациентов с ГКМП и при артериальной гипертензии являются интересными и обладают потенциалом дальнейшего изучения – их частоты в популяции и функциональной значимости. В диссертационной работе доказана значимость мономолекулярного секвенирования для молекулярно-генетической диагностики ГКМП, особенно в случаях фазирования нескольких клинически значимых генетических вариантов и определения гаплотипов.

Данные о спектре клинически значимых вариантов в генах саркомерных белков у пациентов с ГКМП, проживающих в Сибирском федеральном округе, имеют важное значение для проведения молекулярно-генетической диагностики данной патологии. Знания о структуре гаплотипов генов *TRM1* и *TNNT2* у пациентов с ГКМП и гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии дополняют имеющиеся представления о генетической основе фенотипа гипертрофии сердца различного генеза. Полученные результаты о связи отдельных генетических вариантов и гаплотипов генов саркомерных белков с изменчивостью эхокардиографических показателей у пациентов с ГКМП могут быть использованы для формирования групп риска тяжелого течения данной патологии.

Результаты диссертационной работы Валиахметова Н.Р. неоднократно

докладывались на научно-практических мероприятиях разного уровня (регионального, всероссийского, международного) и опубликованы в 6 научных работах, в том числе 4 статьи – в профильных научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 статьи – в журналах, индексируемых в международных библиографических базах данных Web of Science/Scopus.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-1093.2020.7), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-315-90059) и программы научных исследований № АААА-А20-120041490002-9.

Исследования проведены с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ и с разрешения комитетов по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол №151 от 22.12.2016 г.) и НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол №4 от 25.11.2019 г.).

В целом, оценивая работу Валиахметова Н.Р., необходимо отметить, что диссертация полностью раскрывает ее название, цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Диссертация имеет традиционную структуру – состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списков сокращений и литературы, приложений. Список использованной литературы содержит 315 источников (из них 23 – ссылки на интернет-ресурсы с базами данных и инструментами исследований) 25 отечественных и 290 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками. Иллюстративный материал полностью отражает основные результаты диссертации.

Автореферат диссертации включает 24 страницы текста с иллюстрациями и соответствует содержанию основных разделов

диссертационной работы. Оформлен в соответствии с требованиями актуального ГОСТ.

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной проблемы, поиске и анализе научной литературы по теме диссертации, получении основных результатов исследований, их анализе, обсуждении и апробации, подготовке публикаций, оформлении диссертации и ее автореферата.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата Валиахметова Н.Р. не имею.

В процессе оппонирования возникли уточняющие вопросы:

1. Что явилось основанием для сравнения нуклеотидной изменчивости полной последовательности генов саркомерных белков у больных с генетически обусловленной «саркомерной» патологией сердца и вторичной гипертрофией миокарда? Почему компенсаторной гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии в обзоре литературы не уделено внимания в части генетических факторов, предрасполагающих к ее развитию?
2. В критериях исключения больных обеих групп из исследования указано, что в их числе были тяжелые сопутствующие заболевания. Уточните, пожалуйста, какие заболевания?
3. На основании чего определялась достаточность объема выборки в группах сравнения для доказательности выводов и основных положений диссертации?

Заключение: диссертация Валиахметова Наиля Раушановича на тему: «Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по идентификации вариантов в генах саркомерных белков, определяющих формирование фенотипа гипертрофии миокарда различного генеза, имеющей существенное значение для развития генетики.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований диссертация Валиахметова Наиля Раушановича отвечает квалификационным критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Валиахметов Наиль Раушанович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

20.04.2024 г.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (3.3.3. Патологическая физиология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova.oi@ssmu.ru, телефоны: +7 (3822) 90-11-01, доп. 1742 (раб.), +7 (903) 913-14-83 (моб.).

*Противодействую
подписанию
Федоренко*