

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Валиахметова Наиля Раушановича
«Вариабельность генов саркомерных белков
при гипертрофии миокарда различного генеза»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7 – Генетика

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из наиболее частых наследственных заболеваний с выраженным клиническим и генетическим полиморфизмом. Распространенность ГКМП у взрослых составляет от 1:500 до 1:200, в силу чего она представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Генетические аспекты кардиомиопатий, включая ГКМП, активно изучаются в Российской Федерации коллективами исследователей различных научных центров. Большинство исследований в области молекулярной генетики ГКМП сфокусированы на выявлении патогенных вариантов в экзонах генов саркомерных белков. Среди них наиболее частыми причинами заболевания являются патогенные варианты в генах *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*. Изменчивость же в интронах этих генов и ее возможная функциональная значимость при ГКМП анализируются существенно реже. В зависимости от эффекта генетический вариант может не только быть ключевым фактором для запуска заболевания, но и служить дополнительным фактором-модификатором фенотипа при уже развившемся заболевании. Но по доступным данным в 40–70% случаев ГКМП выявить патогенную мутацию исследователям не удастся, а патогенность некоторых ранее описанных генетических вариантов ставится под сомнение, при том что число вариантов «неопределенного значения» у пациентов значительно превышает их долю в популяциях. Однако эффект не отдельных редких клинически значимых мутаций, а их комбинаций, в том числе комбинаций с распространенными полиморфизмами, остаётся неизвестным. Решение такой задачи возможно только на основе новых высокоинформативных технологий и подходов молекулярной генетики и биоинформационного анализа. В силу этого, дис-

сертационная работа Валиахметова Наиля Раушановича, посвященная идентификации вариантов в генах саркомерных белков, определяющих формирование фенотипа гипертрофии миокарда различного генеза, является своевременным и весьма актуальным исследованием.

В диссертационной работе Валиахметова Наиля Раушановича впервые исследована полная нуклеотидная последовательность генов саркомерных белков (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*), включая интроны, с помощью технологий массового параллельного и мономолекулярного секвенирования. Охарактеризован спектр мутаций в этих генах у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, проживающих в Сибирском федеральном округе. Генетическая причина заболевания установлена у 26% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в изученной выборке. Впервые с помощью методов секвенирования третьего поколения проведено прямое определение гаплотипов исследуемых генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза и проведена оценка модифицирующего эффекта этих гаплотипов, в том числе образованных вариантами в некодирующих регионах с функциональным потенциалом. Автором успешно проверена гипотеза о вкладе вариантов генов менделевских заболеваний в развитие многофакторной патологии на примере группы пациентов с компенсаторной гипертрофией миокарда в результате артериальной гипертензии и получены данные о том, что изменчивость в генах саркомерных белков может оказывать эффект на фенотип гипертрофии миокарда различного генеза – гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии при артериальной гипертензии. Впервые установлена применимость использования технологии секвенирования третьего поколения Oxford Nanopore Technologies в практических целях для генодиагностики гипертрофической кардиомиопатии. Выявлены ассоциации частых вариантов генов саркомерных белков с вариабельностью количественных характеристик гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП. Установлены генотипы, имеющие рисковый или протективный эффект в отношении развития гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП, а также ассоциированные с эхокардиографическими параметрами и характеристиками механики левого желудочка сердца. В качестве нового подхода в дизайне диагностической панели

«частых» генов гипертрофической кардиомиопатии (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*) автором была использована ПЦР длинных фрагментов с амплификацией полной последовательности генов, включая интроны, позволяющая выявлять в том числе криптические сайты сплайсинга, что позволило увеличить долю пациентов с установленной генетической причиной гипертрофической кардиомиопатии.

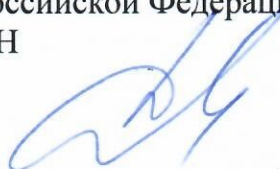
В целом, диссертационная работа Валиахметова Наиля Раушановича выполнена на высоком методическом уровне, с использованием современных методов клинического и параклинического обследования пациентов с ГКМП и гипертрофией миокарда ЛЖ при АГ, комплекса современных молекулярно-генетических технологий, методов биоинформационного и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Автором успешно решены все поставленные в работе задачи. Автореферат написан доступно, содержит таблицы и рисунки подробно и наглядно иллюстрирующие результаты исследования. Автореферат полностью отражает основные аспекты выполненной диссертационной работы, по результатам которой опубликована 6 научных работ, среди которых 4 статьи в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук. Результаты исследования были должным образом представлены в виде докладов и всесторонне обсуждены на различных Российских и зарубежных научных форумах. Сделанные автором выводы логичны, аргументированы, корректны и обоснованы результатами собственного исследования и проведенного биоинформационного и статистического анализа.

Таким образом, анализ автореферата позволяет утверждать, что диссертационная работа Валиахметова Наиля Раушановича «Вариабельность генов саркомерных белков при гипертрофии миокарда различного генеза» является законченным успешно проведенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, имеет фундаментальное и большое прикладное значение для медицинской генетики, кардиологии, терапии, практического здравоохранения, существенно расширяет имеющиеся знания о молекулярных механизмах и патогенезе развития наследствен-

ных заболеваний и дает новые представления о патогенетических механизмах формирования фенотипа гипертрофии миокарда, полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 - Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

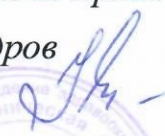
Заведующий областной научно-практической лабораторией
ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница №1»,
Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, чл.-корр. РАЕН
e-mail: mab2000@mail.ru



Масленников
Аркадий Борисович

«14» мая 2024 г.

Данные об организации:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»
630047, Новосибирск, Залесского д.6
Тел./факс: 8-383-226-07-02
Сайт: <http://www.gkb1nsk.ru/>
e-mail: gkb1@ngs.ru

Подпись Масленникова Аркадия Борисовича заверяю
Начальник отдела кадров
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»  Н.Ф. Прибыльцова
«14» мая 2024 г.

