

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, заместителя директора по научной работе, заведующего лабораторией ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»

Полякова Александра Владимировича

на диссертационную работу Сабера Сиамака на тему «Интервенционное лечение и генетическое разнообразие больных с синдромом Бругада», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия», 03.02.07 – «генетика»

Актуальность темы

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из ведущих причин смертности в странах. Наследственные аритмии является особенно частой причиной внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста.

В последние десятилетия установлено, что синдром Бругада (СБ) не только наследуется по аутосомно-доминантному типу, но и имеет ярко выраженную генетическую гетерогенность. Не смотря на накопленные знания о генетике заболевания, около 20% больных асимптомны, таким образом риск ВСС остаётся высоким. Своевременное медико-генетическое консультирование может помочь существенно снизить смертность в отягощенных семьях.

СБ связан с мутациями в гене SCN5A и некоторые мутации в в этом гене приводит к потере функции натриевых каналов. Доля обнаружения мутаций в гене SCN5A составляет около 30%. На сегодняшний день известно 17 генов, мутации в которых ответственны за развитие СБ.

Поэтому генетическое исследование является необходимым этапом в исследовании аритмии и медицинском и / или хирургическом лечении СБ

Научная новизна исследования и полученных результатов

Исследование посвящено анализ клинических проявлений на большой группе больных с редким наследственным нарушением ритма.

В генетической части работы, получены новые данные о генетическом разнообразии СБ. Изучен спектр мутаций в 7 генах (*SCN5A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SNTA1* и *MOG1*) в группе больных с СБ, ряд мутаций выявлен впервые. Новые варианты были описаны в гене *SCN5A*. Доказано, что мутации в гене *SCN5A* являются фактором риска внезапной сердечной смерти у пациента с синдромом Бругада.

Существенная часть работы выполнена с применением новейших методов молекулярной генетики, включая полноэкзомный анализ, показана важность применения данных методов.

Автором показано что ген *SNTA1* может рассматриваться как новый кандидатный ген для синдрома Бругада.

Практическая значимость работы

Исследование Сабера Сиамак представляет практический интерес, так как создан биобанк образцов ДНК пациентов с СБ из России и Ирана.

Результаты анализа корреляции генотип-фенотип и предложенные алгоритмы могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, в лабораториях ДНК-диагностики при оценке риска СБ и ВСС.

Положения диссертации могут быть использованы в кардиологических отделениях в оценке риска внезапной смерти и учитываться при хирургическом лечении пациентов с СБ.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и содержит 32 таблицы, 49 рисунков. Она состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 114 источник (10 - русскоязычных и 104 - зарубежных).

Глава 1. Обзор литературы

В этой глава автором проанализировано большое число отечественных и литературных источников. Раздел построен грамотно, содержит детальный критический анализ наиболее значимых клинических данных, приведены данные о патофизиологии и генетическом разнообразии при синдроме Бругада.

Литературный обзор написан хорошо языком. Замечаний нет.

Глава 2. Материал и методы

В данной главе представлена клиническая характеристика 31 российских и 50 иранских неродственных семей с СБ. Описаны используемые хирургические технологии, медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетические методы и подходы к функциональному анализу впервые выявленных мутаций. Все представленные методы являются современными. Замечаний нет.

Глава 3. Результаты и обсуждение

Глава собственных результатов исследования составляет основную часть работы и содержит большой объем фактического материала.

Проведенный анализ клинического полиморфизма и результатов молекулярно-генетического исследования, хирургического лечения и анализ гено-фенотипических корреляций позволяет автору сделать выводы о важности генетического исследования для оценки риска внезапной смерти и проведения хирургического лечения.

На основании полученных данных автор выделяет частые анамнестические и клинические признаки СБ. Установлена доля мутаций в гене *SCN5A* при СБ. Найден новый кандидатный ген для СБ. Показана эффективность хирургического лечения при ВСС. В соответствии с генотип-фенотипическими корреляциями автор предлагает алгоритм ДНК-диагностики и модифицированный алгоритм принятия решения об имплантации кардиовертера дефибриллятора, у пациентов с СБ. Результаты хорошо иллюстрированы графиками и таблицами. Проведенный статистический анализ корректен. Замечаний нет.

Выводы и практические рекомендации

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации. Они достоверны, интересные, новые, строго аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и имеют существенное значение для практических врачей.

Заключение

Диссертация Сабера Сиамак «Интервенционное лечение и генетическое разнообразие больных с синдромом Бругада» являются законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме сердечно-сосудистой хирургии и генетики. По

актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводам и практическим рекомендациям, их достоверности и новизне, а также практической ценности диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 « Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия» 03.02.07 – «генетика».

Заместитель директора по научной работе,
заведующий лабораторией ДНК-диагностики
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Медико-генетический научный центр»

д.б.н., профессор

Александр Владимирович Поляков

115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

ФГБНУ «МГНЦ»

Сайт организации: med-gen.ru, тел: (499)612-8607

e-mail: polyakov@med-gen.ru

Подлинность подписи д.б.н., профессора А. В. Поляков заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Медико-генетический научный центр»

к.м.н.



Светлана Анатольевна Смирнихина