ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя Института персонализированной терапии и профилактики, Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации - Мешкова Алексея Николаевича на диссертационную работу Бурыкиной Юлии Сергеевны «Клинико-генетическая характеристика кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой клинически гетерогенную группу заболеваний миокарда, при которых происходит дилатация камер сердца и истончение их стенок. На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, мутации в которых могут приводить к развитию моногенных форм ДКМП. Эти гены кодируют белки саркомера (*MYH7, TTN, TPM1, TNNT2, ACTC1* и др.), Z-диска (*NEXN, ACTN2, MYPN, BAG3*), цитоскелета (*FLNC, VCL, DES*), десмосом (*DSP, PKP2*), ядерной мембраны (*LMNA, RBM20*), ионных каналов (*SCN5A*), саркоплазматического ретикулума (*PLN*), а также белки, вовлеченные в митохондриальную функцию. Для большинства этих генов характерен аутосомно-доминантный тип наследования, однако описаны также аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные и митохондриальные формы. Вариабельная экспрессивность и неполная пенетрантность, типичные для многих кардиомиопатий, создают дополнительные сложности при интерпретации результатов генетического тестирования и проведении медико-генетического консультирования.

Внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования в клиническую практику произвело революцию в диагностике моногенных кардиомиопатий. Однако подавляющее большинство генетических исследований было выполнено на когортах взрослых пациентов с ДКМП и их родственников, а педиатрические выборки были редкими и малочисленными, а данные о генетическом ландшафте ДКМП у детей были фрагментарными и нередко противоречивыми. Еще менее изученной остается российская педиатрическая когорта. Отсутствовают систематизированные сведения о спектре и относительной частоте патогенных вариантов, не проводилась оценка эффективности NGS-панелей, не анализировались генотип-фенотипические взаимосвязи, не определялась доля *de novo* мутаций и частота семейных случаев у пациентов с ДКМП моложе 18 лет.

Таким образом, диссертационная работа Бурыкиной Ю. С., в которой впервые на репрезентативной выборке российских детей с ДКМП проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование с использованием высокопроизводительного секвенирования, сегрегационного анализа и валидации причинных вариантов методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру, является актуальной и значимой для медицинской генетики. Полученные данные не только расширяют международный каталог генетических вариантов, ассоциированных с ДКМП, но и создают основу для разработки эффективных алгоритмов ДНК-диагностики, каскадного семейного скрининга и медико-генетического консультирования в российской популяции.

Научная новизна полученных результатов

Бурыкиной Ю.С. впервые проведено ретроспективно-проспективное исследование большой когорты российских детей с ДКМП (n=196) с использованием высокопроизводительного секвенирования. Установлено, что структура генетических причин ДКМП у детей принципиально отличается от таковой у взрослых: доминируют варианты в саркомерных генах (72,9%) при значительно меньшей доле укорачивающих белок вариантов гена *TTN* (6,9%). Наиболее частыми оказались варианты гена *MYH7* (40,8%), что существенно чаще, чем в зарубежных педиатрических когортах, где доля вариантов гена *MYH7* составляет около 25%. Идентифицирован и охарактеризован мажорный вариант *c.602T>C* в гене *MYH7* у 8 неродственных пациентов. Впервые описано 104 новых генетических варианта, из них 40 - в гене *MYH7*, 24 - в генах тонкого филамента саркомера. Показана высокая диагностическая эффективность высокопроизводительного секвенирования – этиологический фактор установлен у 78% пациентов. Проведен сегрегационный анализ в 184 семьях, подтвержден наследственный характер в 33,7% случаев, доля *de novo* мутаций составила 20% с вариабельностью от 15% (*MYH7*) до 60% (*TPM1*). Впервые описана уникальная коморбидность – сочетание *MYH7*-обусловленной ДКМП и генерализованной артериальной кальцификации (би-аллельные варианты *ABCC6*).

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных данных обеспечивается большой выборкой пациентов с ДКМП (n=196 чел.), современным уровнем молекулярно-генетического анализа (высокопроизводительное секвенирование с последующей валидацией по Сэнгеру), использованием актуальных критериев патогенности

ACMG/AMP, применением популяционных баз данных (gnomAD v4.1.1) и программ предсказания. Статистическая обработка выполнена корректно с использованием лицензионного пакета StatTech v.4.12.1.

Строгий дизайн исследования (ретроспективно-проспективное когортное) и четкие критерии включения/исключения позволили минимизировать систематическую ошибку. Каскадный семейный скрининг и сегрегационный анализ проведены в подавляющем большинстве семей (184), что позволило переоценить класс патогенности вариантов: доля вариантов неопределённой клинической значимости снизилась с 60% (первичный анализ) до 27%. Выводы полностью обоснованы и логически вытекают из результатов.

Практическая значимость исследования

Разработанный Юлией Сергеевной алгоритм диагностики ДКМП у детей может быть непосредственно внедрен в работу врачей-генетиков и детских кардиологов. Полученные данные о спектре и частоте мутаций в российской популяции позволяют оптимизировать интерпретацию результатов высокопроизводительного секвенирования, особенно при выявлении новых вариантов.

Установленные генотип-фенотипические взаимосвязи (например, связь мутаций в генах тонкого филамента с наиболее тяжелым течением, ассоциация вариантов *MYH7* с некомпактным миокардом и миопатиями) имеют важное значение для прогноза и медико-генетического консультирования семей. Разработанные практические рекомендации по каскадному семейному скринингу, включая дифференцированный подход при *de novo* вариантах и вариантах с неполной пенетрантностью, позволяют своевременно выявлять бессимптомных носителей среди родственников.

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Структура и объём диссертации соответствуют всем современным требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. Объём текста диссертационной работы составляет 172 страницы. Работа Бурыкиной Ю.С. выстроена логично и включает все необходимые структурные элементы: введение, обзор литературы, главы материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, а также заключение, выводы и практические

рекомендации. Библиографический список содержит 180 источников, в том числе 158 зарубежных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 37 рисунками.

Во **введении** чётко обозначена актуальность темы, поставлена цель и сформулированы задачи исследования. Научная новизна и практическая значимость работы раскрыты глубоко и убедительно. Чётко сформулированы положения, выносимые на защиту, и представлены сведения о внедрении результатов.

Глава 1 подробно освещает историю развития молекулярно-генетических методов, классификацию генов, ассоциированных с ДКМП (саркомерные, Z-диска, цитоскелетные, десмосомные, ядерной мембраны, ионных каналов, митохондриальные), их функциональную роль и типы наследования. Описаны генотип-фенотипические корреляции, известные по зарубежным данным (*LMNA* - нарушения проводимости и аритмии, *TTN* - синусовая тахикардия, *PLN* - фиброз и низкий вольтаж). Подчеркивается, что педиатрические когорты изучены недостаточно, а российские данные отсутствуют, что логично подводит к обоснованию необходимости проведения настоящего исследования.

Глава 2 детально описывает дизайн ретроспектино-проспективного когортного исследования. Подробно охарактеризованы критерии включения и исключения, методологическая база исследования. Использованные методы статистического анализа современны и адекватны поставленным задачам.

Глава 3 содержит результаты генетического анализа – у 196 пациентов с ДКМП выявлено 203 потенциально причинных варианта нуклеотидной последовательности генома. Сегрегационный анализ в 184 семьях позволил перераспределил варианты по патогенности в сторону патогенных и вероятно патогенных, что подчеркивает критическую важность каскадного семейного тестирования для переоценки вариантов неопределённой клинической значимостью. На основании комплексного анализа анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных данных Бурыкиной Ю.С. детально охарактеризована когорта пациентов. Особое внимание уделено выделению групп на основании генетического анализа: саркомерные мутации, мутации в генах Z-диска и др.

В **Главе 4** тщательный сравнительный анализ между группами, позволивший выявить типичные признаки заболевания - выявлены статистически значимые различия по лабораторному маркёру сердечной недостаточности, эхокардиографическим параметрам, наличию или отсутствию нарушения ритма сердца, выживаемости. Представлены таблицы с вариантами, для каждого из которых указаны критерии патогенности, что позволяет оценить качество доказательной базы.

Глава 5 содержит результаты каскадного семейного скрининга. Проведено обследование 184 семей - семейная форма подтверждена у 33,7%. *De novo* мутации выявлены у 37 пациентов (20%), причем их доля значительно варьирует в зависимости от гена: 15% для *MYH7*, 60% для *TPM1*, 33% для *ACTC1*. У 16% родственников первой линии выявлены альтернативные фенотипы КМП (гипертрофическая КМП, некомпактный миокард без дисфункции) при том же генетическом варианте, что иллюстрирует вариабельную экспрессивность. На основе полученных данных оптимизирован алгоритм диагностики ДКМП у детей, включающий обследование пациентов и каскадный семейный скрининг. Предложены критерии для интерпретации вновь выявленных вариантов с учетом популяционных данных.

В **заключении** автор подводит итоги исследования, при этом демонстрируя корректное сопоставление собственных результатов с данными, представленными в мировой научной литературе.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, логически вытекают из представленных результатов, конкретны и имеют важное прикладное значение.

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации Бурыкиной Ю.С. нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Бурыкиной Юлии Сергеевны полностью соответствует основным положениям диссертации, а его оформление соответствует требованиям ГОСТ. В нём отражены актуальность диссертационной работы, степень разработанности темы, цели и задачи научной работы, новизна исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, внедрение результатов исследования в практику; кратко изложены методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту; описана степень достоверности полученных результатов и их апробация, представлен перечень работ автора по теме диссертации, указан личный вклад автора; дано описание объема и структуры диссертации и основных результатов исследования, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации. Замечаний к автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Бурыкиной Юлии Сергеевны на тему «Клинико-генетическая характеристика кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Басаргиной Елены Николаевны и доктора биологических наук, доцента Савостьянова Кирилла Викторовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - выявление клинико-генетических взаимосвязей у российских детей с ДКМП.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор, Бурыкина Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.20. и 1.5.7.), руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

_____ Мешков Алексей Николаевич

«19» июня 2026г.

Подпись д.м.н. Мешкова А.Н. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
к.м.н.

_____ Поддубская Елена Александровна

Мешков Алексей Николаевич
Адрес места работы: 101990, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Должность: руководитель Института персонализированной терапии и профилактики
Телефон организации: +7 (495) 623-86-36
Сайт организации: gnicpm.ru
E-mail оппонента: meshkov@lipidclinic.ru