



МИНОБРНАУКИ РОССИИ
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования
«Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого»
(ФГАОУ ВО «СПбПУ»)

ИНН 7804040077, ОГРН 1027802505279, ОКПО 02068574
ул. Политехническая, д. 29 литера Б,
вн. тер. г. муниципальный округ Академическое,
г. Санкт-Петербург, 195251
тел.: +7(812)552-60-80, office@spbstu.ru

27.09.2024 № 57-45сб
на № _____ от _____

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зайцевой Анастасии Константиновны

«Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Выполненная работа представляет собой законченное научное исследование, посвященное актуальной проблеме физиологии - изучению функциональных характеристик потенциал-зависимого натриевого канала сердца Nav1.5 при мутациях в гене *SCN5A*, кодирующем его поро-образующую субъединицу. Дизайн экспериментов в работе продуман и осуществлен корректно и подчинён цели и задачам исследования. Проведен подробный анализ функциональных изменений активности Nav1.5 при болезнетворных и модельных мутациях с помощью метода локальной фиксации потенциала patch-clamp в отведении от целой клетки (конфигурация whole-cell). Исползованные методы анализа соответствуют мировому уровню и адекватны поставленным задачам. Успешно объединены подходы экспериментальной физиологии и теоретической биологии - молекулярного моделирования канала в различных функциональных состояниях. Экспериментально подтверждено компьютерное предсказание взаимодействий между различными доменами канала. Работа содержит рисунки, где наглядно представлен результат анализа структур Nav1.5. На основе анализа взаимодействий между заместителями в различных состояниях канала предложено переклассифицировать ряд опубликованных базе данных ClinVar генетических вариантов *SCN5A* неизвестной клинической значимости в потенциально патогенные варианты. Результаты описаны чётко и подробно, хорошо проиллюстрированы, а статистические методы анализа адекватны и корректно подобраны.

В работе впервые описано усиление быстрой и медленной инактивации канала Nav1.5 при мутациях Y739D и A1294G, которое может лежать в основе развития патологии сердца у пациентов - носителей данных мутаций. Впервые установлено взаимодействие заместителей E1295 и R1739 и его роль в передаче сигнала от потенциал-чувствительного к поровому домену. Предложено считать потенциально повреждающими вариантами те варианты гена, которые, согласно клиническим критериям, относят к вариантам неизвестной клинической значимости, но по совокупности анализа электрофизиологических и структурных данных могут являться причиной развития аритмии у пациентов.

Таким образом, помимо важного вклада диссертационной работы в развитие фундаментальных представлений о роли междоменных взаимодействий в функционировании потенциал-зависимого натриевого канала сердца, полученные результаты важны в диагностике натриевых каналопатий. Эти данные следует учитывать, в частности, в медицинской генетике и аритмологии.

Автореферат оформлен по классической схеме и включает в себя все необходимые разделы, в том числе, обобщающее заключение, позволяющее составить представление о теоретической и практической значимости проделанной работы. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением адекватных статистических методов. Выводы диссертации сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам исследования.

По результатам проведённого диссертационного исследования Зайцевой А.К. опубликовано 13 печатных работ, том числе 8 статей в научных рецензируемых изданиях. В четырёх статьях диссертант является первым автором. Основные положения работы были представлены на международных и всероссийских научных конференциях.

Заключение

Диссертация Зайцевой А.К. «Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме современной физиологии сердца. По своей актуальности, объёму выполненного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 с изменениями от 26.09.2022 г., №1690), утверждённого Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Заведующий Лабораторией Молекулярной Нейродегенерации
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский политехнический университет
имени Петра Великого»,
д.б.н., профессор

Безprozванный Илья Борисович

Дата: 27 сентября 2024 года



Контактный телефон: +7-911-755-5289
e-mail: mnlabspb@gmail.com