

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

Актуальность. Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях является важным направлением в физиологии сердца. Это направление включает функциональные исследования на модели гетерологической системы экспрессии для установления эффекта одиночных мутаций в гене *SCN5A*, который кодирует потенциал-зависимые натриевые каналы сердца Nav1.5. Полученные данные представляют значительный интерес как в практическом, так и в теоретическом отношении. Диссертационная работа Зайцевой А.К. дополняет существующие представления о функционировании канала Nav1.5 в норме и при патологиях.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов. Работа основана на адекватном дизайне экспериментов. Выбраны клетки достаточного размера и проведено необходимое число независимых трансфекций. Применен широкий спектр электрофизиологических протоколов для регистрации различных функциональных характеристик каналов. Использованы статистические методы с коррекцией на множественное сравнение. Научные положения и выводы согласуются с результатами, полученными другими исследователями в данной области. Результаты работы доложены на всероссийских и международных научных конференциях и отражены в 8 статьях в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые изучены функциональные изменения активности канала Nav1.5 при мутациях Y739D и A1294G. Мутант Y739D приводит к ослаблению активации и усилению инактивации, что может лежать в основе развития синдрома Бругада. Вариант A1294G приводит к усилению быстрой и медленной инактивации канала Nav1.5, что может лежать в основе развития смешанной клинической картины, наблюдаемой у пациента - носителя мутации. С помощью молекулярного моделирования предсказано взаимодействие между заместителями E1295 и R1739 и его роль в передаче сигнала от потенциал-чувствительного домена к инактивационным воротам порового домена. Для доказательства этого взаимодействия сгенерированы мутантные конструкции E1295R, R1739E и двойной мутант E1295R/R1739E. Мутантные каналы исследованы с использованием широкого спектра электрофизиологических протоколов. Для двойного мутанта наблюдалась компенсация изменений функциональных характеристик, обнаруженных у одиночных мутантов. Предложен метод матричного представления контактов заместителей, для которых в базе данных ClinVar описаны варианты гена *SCN5A*. На основании этого предложен список «потенциально повреждающих вариантов» гена *SCN5A* для последующих экспериментальных исследований.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты диссертационного исследования важны для понимания механизмов функционирования канала Nav1.5 и могут быть использованы для улучшения диагностики, оценки риска и выбора стратегии лечения при наследственных аритмиях у пациентов с мутациями в гене *SCN5A*. В теоретическом отношении представляют особый интерес данные о роли небольших линкеров между трансмембранными спиралями потенциал-чувствительных доменов (S1-S2_{II} и S3-S4_{III}) в процессах инактивации канала Nav1.5. Предложен молекулярный механизм развития заболеваний при конкретных мутациях, обнаруженных у пациентов. Представленный список потенциально повреждающих вариантов может найти применение в медицинской диагностике патологии сердца. Действительно, традиционные методы установления клинической значимости генетических вариантов подразумевают

накопление знаний о фенотипах носителей одиночной мутации в независимых семьях, что не применимо к большинству редких вариантов гена.

Заключение. На основании вышеизложенного, диссертационное исследование 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, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме современной физиологии. По своей актуальности, объёму выполненного исследования, использованным методикам, научной новизне, теоретической и 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.

кандидат физико-математических наук, доктор биологических наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и
лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича»

Поройков Владимир Васильевич


17 сентября 2024 года

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 246-09-20, e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.00.02 – «Биофизика» (кандидат наук)

14.00.25 – «Фармакология» (доктор наук)

Адрес места работы:

119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» Тел.: +7 (499) 246-09-20;

e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Подпись 
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.

