

ОТЗЫВ

на диссертацию Шишковой Ксении Юрьевны на тему: «Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.013.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность

Фибрилляция предсердий – одно из самых часто встречающихся нарушений ритма. Осложнения фибрилляции предсердий, ассоциированные с ней тромбоэмболии, прежде всего мозговые, представляют очень значимую социальную проблему, так как приводят к инвалидизации больных. Это обуславливает необходимость раннего выявления нарушений ритма. Скрининг нарушений ритма часто требует глубокого инструментального обследования, включая длительное мониторирование ЭКГ. Все это делает особенно важным изучение предикторов возникновения мерцательной аритмии, в том числе и генетических, что может позволить сформировать группы риска для углубленного обследования. В настоящее время изменился и подход к ведению больных, все чаще используются различные методы хирургического лечения пациентов, однако частота рецидивов после хирургического лечения остается достаточно высокой, что делает особенно актуальным поиск факторов, ассоциированных с недостаточной эффективностью такого лечения. Данная диссертационная работа посвящена изучению ассоциации полиморфизмов rs10824026 гена *SYNPO2L* (Synaptodin-2-like) и rs3740293 гена *MYOZ1* (Myozenin-1) локуса 10q22 и взаимосвязи с развитием фибрилляции предсердий. Автором предпринята попытка решения актуальной проблемы современной кардиологии, а именно

разработки дополнительных диагностических критериев, с помощью которых можно более точно определять риск развития ФП на основании определенного генотипа гена *SYNPO2L*, в частности у лиц женского пола, что делает работу актуальной как с теоретической и практической точек зрения.

Научная новизна

В представленной работе впервые выявлены ассоциации полиморфного маркера rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием фибрилляции предсердий и риском рецидива аритмии после хирургического лечения. Впервые показано, что эти ассоциации имеют более существенное значение у женщин. Автором впервые проведено изучение значения полиморфного варианта rs3740293 гена *MYOZ1* для развития мерцательной аритмии и показано отсутствие его прогностического значения.

На основе данных диссертационного исследования впервые разработана компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» с учетом анамнеза и клинико-генетических характеристик пациента.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных клинико-инструментальных методов диагностики и многоэтапного наблюдения пациентов. Дизайн исследования логичен и хорошо продуман, сформирован согласно национальному проекту РФ. Отбор пациентов произведен в соответствии с критериями включения в исследование. Обследовано достаточное число пациентов для решения поставленных в диссертационном исследовании задач.

Выбор цели исследования и постановка задач, достаточный объем исследований, современный статистический анализ и интерпретация полученных результатов, говорят об их достоверности и обоснованности выводов,

представленных в работе. Положения, выносимые на защиту, подтверждены результатами собственных исследований автора и отражены в выводах.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

По теме диссертационного исследования разработана компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» с учетом анамнеза и клинико-генетических характеристик пациента. Врач, владеющий полной информацией о пациенте и его заболевании, с помощью компьютерной программы может рассчитать предполагаемую эффективность аблации с учетом клинико-инструментальных, молекулярно-генетических и анамнестических данных как отдельного пациента, а также прогнозировать риск рецидива аритмии после хирургического лечения, что позволит более обоснованно выбирать стратегию ведения для каждого пациента, отдавая предпочтение медикаментозному или хирургического лечению.

Структура и объем работы

Структура диссертации содержит введение, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, и представлена 4 основными главами: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, заключение и выводы. Диссертационная работа представлена на 169 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 10 рисунками и 97 таблицами. Библиографический указатель содержит 155 источников литературы, среди которых 10 российских ссылок и 145 зарубежных.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Указанная область исследований соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), в частности пунктам 1, 2, 5 п.1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 5 «Совершенствование и оптимизация

лечебных мероприятий и профилактика возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

По теме диссертации в центральной печати опубликовано 5 печатных работ, из них 1 - в международной печати и 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций. Результаты работы обсуждались на региональных, всероссийских и международных конгрессах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного диссертационного исследования уместно внедрить в образовательный процесс студентов старших курсов, на циклах кардиологических дисциплин в качестве ознакомления с компьютерной программой «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий», также целесообразно полученные данные внедрить в обучающий материал для студентов медицинских ВУЗов и в образовательные программы постдипломного обучения врачей. Данные диссертационного исследования можно использовать при совершенствовании программ и калькуляторов прогнозирования возникновения и эффективности терапии фибрилляции предсердий.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Шишковой К.Ю. нет.

Вопросы, которые возникают при прочтении, следующие:

1. Как вы трактуете то, что наиболее значимая ассоциация между полиморфным вариантом SYNPO2L rs10824026 и риском развития мерцательной аритмии в большей степени прослеживается у женщин ?

2. В диссертационной работе представлена компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий». В

полученной автором диссертации регрессионной модели с развитием фибрилляции предсердий были ассоциированы только генотип маркера rs10824026 и пол пациента. В компьютерной модели факторов значительно больше – возраст, данные ЭхоКГ, сопутствующая патология. На основе каких данных эти факторы включены в калькулятор?

Представляется также значимым разработка отдельное регрессионной модели для факторов, ассоциированных с развитием рецидива фибрилляции предсердий после хирургического лечения, что могло бы иметь отдельную клиническую значимость.

Заключение

Диссертация Шишковой К.Ю. «Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий» представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу и имеет существенное значение для практической кардиологии, а также позволяет решить научно-практическую задачу по оценке факторов риска и прогнозированию течения и эффективности хирургического лечения фибрилляции предсердий. По актуальности, объёму исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Шишковой К.Ю. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 в действующей редакции от 20 марта 2021 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Согласен (а) на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа

Минобрнауки России от 01.07.2015 №662, в редакции от 08.06.2017),
необходимых для работы диссертационного совета 21.2.013.01

Профессор кафедры терапии, кардиологии
и функциональной диагностики с курсом нефрологии,
ФГБУ ДПО «ЦГМА», д.м.н., доцент

Минушкина Лариса Олеговна

Подпись д.м.н., доцента Минушкиной Л.О. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА»

И.В. Зверков

Полное название: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации;

Сокращенное название: ФГБУ ДПО «ЦГМА»;

Адрес: 121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, дом 19, стр. 1 А;

Телефон: +7 (499) 149-58-27; Факс: +7 499 140-21-67; E-mail: info@cgma.su

«20» мая 2022 г.