

Утверждаю

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»
доктор биологических наук,
профессор, чл.-корр. РАН
В.А. Степанов



«27» мая 2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Шишковой Ксении Юрьевны на тему «Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

В 2010 г. число людей с диагнозом фибрилляции предсердий (ФП) в мире составляло более 33 млн. человек. В настоящее время популяционная распространенность ФП около 1-2%, эти цифры, скорее всего, изменятся в сторону увеличения в ближайшие 50 лет. Актуальным вопросом в изучении наследственных аспектов ФП является поиск новых генетических предикторов, особенно у лиц трудоспособного возраста. В этой связи тема диссертационного исследования Шишковой Ксении Юрьевны представляется актуальной, практически значимой и перспективной в отношении развития клинической кардиологии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенная в диссертационном исследовании комплексная оценка связи однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ФП по данным полногеномных исследований, характеризуется высокой научной новизной в отношении изучения наследственных «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска. В данной работе впервые был проведен поиск генетических ассоциаций полиморфизма гена *SYNPO2L* rs10824026, *MYOZ1* rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий в РФ. Была выявлена ассоциация аллеля G и гомозиготного генотипа G/G ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием ФП. При разделении по полу в группе с первичной формой ФП генотип G/G при сравнении с контрольной группой статистически значимо преобладал среди лиц женского пола. Также впервые оценен вклад данных ОНП в ремоделирование левого предсердия у больных с ФП. С помощью логистического регрессионного анализа доказана предиктивная значимость генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо данная зависимость реализуется для пациентов женского пола при первичной форме ФП. Разработана и апробирована компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы К.Ю. Шишковой не вызывают сомнений, так как основываются на достаточном объеме данных, современных методах исследования и статистической обработке данных. Автором проведен глубокий анализ современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме материала. Работа выполнена на высоком методическом уровне с

использованием современных принципов обследования пациентов и генетического тестирования. Использован метод множественной логистической регрессии для прогнозирования развития ФП. Создана и апробирована компьютерная модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий». Выводы диссертационной работы соответствуют цели исследования, поставленным задачам и полностью обоснованы полученными результатами диссертационной работы.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные результаты работы могут быть использованы для повышения точности прогнозирования развития фибрилляции предсердий в семьях больных с данной патологией, проведения ранней целенаправленной профилактики прогрессирования заболевания и персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов. Использование «патологических» генотипов и аллелей генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* в качестве дополнительных факторов риска развития ФП позволит выделить группы пациентов, подлежащих диспансерному учету и требующих разработки индивидуальной программы наблюдения и дополнительного контроля терапии сопутствующих заболеваний.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять

Результаты проведенного диссертационного исследования целесообразно использовать в работе кардиологических отделений для оптимизации подходов к стратификации риска пациентов с ФП для персонализации программ профилактики и диспансерного наблюдения пациентов с ФП. В настоящее время результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практику работы

специализированного кардиологического отделения, амбулаторно-поликлинического отделения КГБУЗ КМКБ №20 им. И. С. Берзона г. Красноярск, кардиологического отделения «Профессорской клиники» КрасГМУ. Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедры факультетской терапии Красноярского государственного медицинского университета, в дальнейшем планируется внедрение в образовательные программы постдипломного обучения врачей.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения диссертации обсуждены на 8 Всероссийских и региональных научно-практических форумах, в работе которых автор принимал участие. Результаты исследования опубликованы в 5 печатных работах, из которых 4 - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации, в том числе 1 статья – в международной печати (Web of Science), получено авторское свидетельство на программно-аналитический комплекс.

Личный вклад соискателя

Автор осуществлял набор пациентов, врачебный осмотр с забором биоматериала, про- и ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт. Самостоятельно осуществлял экстракцию ДНК из венозной крови больных с последующим генотипированием исследуемых полиморфизмов. Автором сформирована база данных пациентов с фибрилляцией предсердий, выполнена аналитическая работа в соответствии с запланированными задачами, проведен статический анализ с последующей публикацией результатов, создан информационный продукт – компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий», полностью написана диссертация.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 20.03.2021) "О порядке присуждения ученых степеней".

Структура и содержание работы

Построение диссертации традиционное: изложена на 169 страницах, иллюстрирована 10 рисунками и 97 таблицами. Она состоит из введения, глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 155 источников: 10 отечественных и 145 зарубежных.

Во введении автором сформулирована цель работы, которая заключается в разработке и обосновании персонифицированной оценки рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов с учетом полиморфизмов rs10824026 и rs3740293 10 хромосомы. Соискателем определены задачи, конкретизирующие цель исследования, заключающиеся в изучении ассоциации выбранных полиморфизмов с различными типами ФП у пациентов при первичной (идиопатической/изолированной) и вторичной формах ФП, создании компьютерной программы прогнозирования рецидива ФП после оперативного лечения. В исследование было включено 224 пациента с ФП, были оценены клинические особенности пациентов с различными формами ФП, проведено генетическое исследование полиморфизмов генов *SYNPO2L*, *MYOZ1* у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы, определена эффективность хирургического лечения ФП у лиц основной группы и генетический предиктор развития рецидива ФП. Зарегистрировано, что эффективность хирургического лечения ФП составляет 45% в группе первично госпитализируемых и 15,8% в группе повторно госпитализируемых

пациентов. Доказано, что редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с развитием рецидива ФП.

Диссертация К.Ю. Шишковой полностью соответствует паспорту специальности 3.01.20 – кардиология (медицинские науки) по направлениям:

П. 7. Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда.

П. 11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Шишковой Ксении Юрьевны нет. Возникли несколько уточняющих вопросов.

Вопрос 1: Учитывалась ли при формировании основной группы этническая принадлежность?

Вопрос 2: С чем связана, на Ваш взгляд, относительно невысокая эффективность применяемой РЧА (45%) при ФП в данном исследовании? Указанные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общее благоприятное впечатление о работе.

Заключение

Диссертация Шишковой Ксении Юрьевны на тему «Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой по совокупности полученных научных данных содержится решение актуальной и важной научно – практической задачи стратификации пациентов с ФП с целью персонализированной профилактики, лечения и диспансерного наблюдения. Это имеет важное научно – практическое значение для развития медицинской науки и практической кардиологии. Диссертация соответствует требованиям п. 9

«Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 2, от 25 мая 2022 г.

Заведующий отделением
общеклинической кардиологии и
эпидемиологии сердечно-
сосудистых заболеваний Научно-
исследовательского института
кардиологии Федерального госу-
дарственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный исследовате-
льский медицинский центр
Российской академии наук»
доктор медицинских наук,
профессор


подпись

Репин Алексей
Николаевич

Подпись



заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская





подпись

27.05.2022

дата