

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

03.05.2023 № 13.6-04/320

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых
заболеваний»,
О.Л.Барбараш



ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической значимости диссертации Лебедевой Илоны Игоревны «Клинико-генетические предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы.

Завершение проекта «Геном человека», современные достижения медицинской науки в области изучения генетических основ заболеваний человека открыли новые горизонты и для такого сложного раздела сердечно – сосудистых заболеваний, как нарушения сердечного ритма и проводимости. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) представляет собой одно из наиболее серьезных нарушений сердечного ритма. Следует сказать, что манифестация этого синдрома – прерогатива молодого возраста. Кроме того, риск развития внезапной смерти у пациентов с синдромом ВПУ в течение ближайших 10 лет выше, чем средний показатель в популяции и составляет от 0,15 до 0,39. Годовой риск внезапной смерти достигает 0,1–0,6 % в год, что в 6 раз превышает частоту в общей популяции. Поэтому выяснение генетических ассоциаций с развитием синдрома ВПУ является актуальным как в плане выяснения фундаментальных основ данной патологии, так и имеет важное прикладное значение для профилактической кардиологии, основанной на принципах персонализированной медицины. В этой связи тема

диссертационного исследования Лебедевой Илоны Игоревны представляется актуальной, имеющей важное практическое значение.

Научная новизна и ценность для развития медицинской науки полученных результатов, сформулированных в диссертации положений, выводов и рекомендаций.

В рамках настоящего исследования был впервые осуществлен комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* у пациентов с синдромом ВПУ. Впервые установлены ассоциации признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с синдромом ВПУ и полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, а также установлены корреляционные связи клинических форм синдрома ВПУ с нарушениями ритма и проводимости у обследованных лиц. Было доказано, что генотип ID гена *ADRA2B* статистически значимо реже встречается при скрытом варианте синдрома ВПУ, чем при других вариантах. Редкий аллель D гена *ADRA2B* у пациентов с повторной радиочастотной аблации (РЧА) встречается статистически значимо чаще, чем у пациентов с эффективной РЧА. Установлено, что генотип 4a\4a и аллель 4a гена *NOS3* у женщин является предиктором развития признаков синдрома ВПУ. Аллель 4b гена *NOS3* у женщин, напротив, является «протективным» при развитии симптомов синдрома ВПУ. Полиморфизмы гена *SCN5A* не связаны с синдромом ВПУ. При синдроме ВПУ у пациентов присутствуют признаки дисплазии соединительной ткани: для женщин характерны hallux valgus и третий тип мочки уха, для мужчин - hallux valgus, третий тип мочки уха, неправильный прикус, продольное плоскостопие и ПМК. В данном исследовании впервые для прогнозирования синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов, признаков ДСТ и пола были использованы деревья классификаций и нейронные сети.

При прогнозировании с использованием деревьев классификаций процент правильных предсказаний наличия синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов исследуемых генов составил 69,4 %. При использовании нейронных сетей для предсказания синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов, признаков ДСТ и пола процент правильных предсказаний составил 76,8%.

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

Обследовано 72 человека (42 мужчины и 30 женщин) с различными формами синдрома ВПУ: манифестирующий (19 человек - 26,4%), интермитирующий (22 человека - 30,6%), скрытый (27 человек - 37,5%), феномен ВПУ (4 человека - 5,5%). Группа контроля составила 158 здоровых человек (98 мужчин, 60 женщин). На признаки дисплазии соединительной ткани обследованы 62 человека из основной группы. Группа контроля для анализа признаков дисплазии соединительной ткани составила 278 человек (133 мужчины, 145 женщин). Молекулярно-генетическое исследование включало гены: *NOS3*, *SCNSA*, *ADRA2B*. Фенотипические признаки синдрома ВПУ определены в виде стигм у этих пациентов. Как у мужчин, так и у женщин определялись следующие признаки дисплазии соединительной ткани: варикозное расширение вен, высокое нёбо, неправильный прикус, эпикант, hallux valgus, кифоз, плоскостопие, 3 тип мочки уха, миопия, воронкообразная трудная клетка, пролапс митрального клапана.

Был применён метод построения деревьев классификаций. Для построения дерева классификаций использовались данные генотипов всех пациентов из группы контроля и пациентов с синдромом ВПУ. Также был использован метод построения нейронных сетей.

Автором сформулирована цель работы, которая заключается в том, чтобы изучить ассоциации полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCNSA* и клинического полиморфизма пациентов с синдромом ВПУ, а также идентифицировать стигмы дисэмбриогенеза у данной группы пациентов для осуществления клинико-генетического прогноза и первичной профилактики возникновения нарушений сердечного ритма.

Выводы диссертационной работы полностью коррелируют с целью и задачами исследования и раскрываются доказанными результатами. Материалы диссертации представлены на 155 страницах машинописного текста, в диссертации 59 таблиц и 10 рисунков. В список литературы, состоящий из 328 наименований, включены источники: отечественные 103, зарубежные 225. Построение диссертации традиционное: введение, обзор литературы по теме диссертации, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и клинические случаи, их обсуждение, заключение, список сокращений, принятых в диссертации, список литературы.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования.

Практическая значимость работы заключается в верификации групп диспансерного наблюдения в семьях больных с данной патологией, возможности прогнозировать развитие сердечных аритмий при данном синдроме, а значит осуществлять меры первичной профилактики, используя методы персонализированной медицины.

Соответствие содержания диссертации паспорту исследования.

Диссертационное исследование посвящено решению актуальной задачи современной медицины, а именно: изучению прогноза развития симптомов синдрома ВПУ, а также совершенствованию мер превентивной медицины в отношении развития этого синдрома. Указанная область исследований соответствует паспорту специальности 3.1.18. - внутренние болезни (медицинские науки) и 3.1.20. – кардиология (медицинские науки), в частности, пунктам 1. 2 и 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 профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора.

Основные положения диссертации изложены в 5 научных работах, в том числе 3 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденный ВАК РФ. Опубликована работа в приложении к иностранному журналу «European Journal of Heart Failure». Результаты данной работы стали частью обширного исследования нарушений сердечной проводимости, в рамках которой получен грант президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-5887.2008.7, номер соглашения 075-02-2015-514 от 16.11.2018.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (в действующей редакции) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней").

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты проведенного диссертационного исследования рекомендовано использовать в работе кардиологических отделений для оптимизации подходов к стратификации риска пациентов с синдромом ВПУ для персонификации программ профилактики и диспансерного наблюдения пациентов. Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в образовательные программы постдипломного обучения врачей.

Представленная диссертационная работа является завершенным научно-исследовательским трудом, имеющим большое теоретическое и практическое значение. Иллюстрационный материал уместно дополняет текстовое изложение. Исследование целесообразно продолжить научным коллективам, направлением деятельности которых является комплексное изучение процессов и механизмов развития синдрома ВПУ.

Вопросы и замечания к работе.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Лебедевой И.И. нет.

Вопрос, который возник при прочтении диссертации:

1. Проводились ли ранее в Российской Федерации клиническо – генетические исследования синдрома ВПУ?

Вопрос не носит принципиального характера и не меняет общего благоприятного впечатления о работе.

Заключение.

Диссертация Лебедевой Илоны Игоревны «Клинико-генетические предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), является завершенной квалификационной работой.

В ней изложены теоретические положения, сформулированные на основании полученных авторов результатов исследований, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научно – практической задачи стратификации пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта с целью персонифицированной профилактики и диспансерного наблюдения. Это имеет важное

научно–практическое значение для развития медицинской науки и практической кардиологии. По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов, работа соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции) , предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. - внутренние болезни (медицинские науки) и 3.1.20 – кардиология (медицинские науки). Отзыв обсужден и одобрен на заседании № 10 Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» от 26.04.2023 г.

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук, доцент

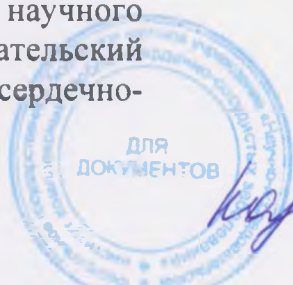


Василий Васильевич Кашталап

Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук

03.05.2023



Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Сосновый бульвар д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: v_kash@mail.ru; kashvv@kemcardio.ru