

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Репина Алексея Николаевича на диссертацию Лебедевой Илоны Игоревны «Клинико-генетические предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта», 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 специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Актуальность

В современной медицине одной из наиболее распространённой причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Данные нозологии могут быть осложнениями других сердечно - сосудистых заболеваний, а могут быть идиопатическими, генетически детерминированными и нередко приводить к внезапной сердечной смерти (ВСС), в том числе в молодом трудоспособном возрасте. ВСС составляет 20% общей летальности и до 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Индивидуальный риск ВСС в популяции колеблется от 1:20000 до 1:50000 (Кривелевич Н.Б., 2016, Winkel B.G. и др., 2014, Bagnall R.D. и др., 2016). Среди наиболее значимых кардиальных причин внезапной смерти указываются первичные аритмии (синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), атриовентрикулярные блокады, синдром Бругада, желудочковые аритмии), органические заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардит, болезнь Кавасаки, аритмогенная дисплазия правого желудочка), корригированные врожденные пороки сердца (Meyer L. и др., 2012, Sherwin E.D. и др., 2017). Тяжелая аритмия при отсутствии манифестации заболевания может оставаться нераспознанной. Изучение причин ВПУ имеет неоценимое значение, так как позволяет выделить группы риска, ха-

раактерные для них клинико-инструментальные критерии и предикторы, определить обязательный план обследования, разработать программы наблюдения и лечения пациентов с высоким риском внезапной смерти. Поиск генетических предикторов, особенно у лиц трудоспособного возраста, чрезвычайно важен для раннего выявления групп риска. В настоящее время широко представлены традиционные клинико-инструментальные факторы риска нарушений ритма и проводимости, но упоминания о связи некоторых генотипов изучаемых однонуклеотидных полиморфных вариантов с основными факторами риска ВПУ единичны. В этой связи, тема диссертационного исследования Лебедевой Илоны Игоревны представляется актуальной, практически значимой, перспективной для развития клинической кардиологии.

Научная новизна

В представленном исследовании проведена оценка связи полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* и клинических предикторов, ассоциированных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Впервые в регионе Западной Сибири было проведено комплексное обследование пациентов с синдромом ВПУ, включающее определение генотипических и аллельных частот генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5F* и стигм дисэмбриогенеза в ассоциации с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В данном исследовании для прогноза синдрома ВПУ в зависимости от различных факторов были использованы так называемые деревья классификаций и нейронные сети, дающие высокий процент правильных предсказаний.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы И.И. Лебедевой 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. Цель работы ав-

тора заключалась в изучении ассоциации полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* и клинического полиморфизма пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, а также идентификации стигм дисэмбриогенеза у данной группы пациентов для осуществления клинико-генетического прогноза и первичной профилактики возникновения нарушений сердечного ритма. Выводы диссертационной работы соответствуют цели исследования, поставленным задачам и полностью обоснованы полученными результатами диссертационной работы.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Полученные в ходе исследования данные позволят осуществлять комплексный прогноз наличия синдрома ВПУ, выявить группы риска по данному заболеванию, прогнозирования манифестации аритмии у лиц с данной дисплазией соединительной ткани, проведения ранней целенаправленной профилактики прогрессирования заболевания и персонифицированного подхода к ведению данной категории пациентов и диспансеризации.

Структура и объём диссертации

Материалы диссертации представлены на 155 страницах машинописного текста, иллюстрированы 59 таблицами и 10 рисунками. Список литературы состоит из 328 источников: 103 отечественных и 225 зарубежных. Текст работы состоит из введения, основной части, выводов, практических рекомендаций. В конце диссертации приводится список литературы, сокращений и иллюстраций, используемых в работе.

Глава 1: обзор литературы, где детально, со ссылкой на литературные данные, описаны исторические данные и современные представления о синдроме ВПУ, четко описаны варианты данной патологии, структура нарушений ритма, подходы к радиочастотной абляции (РЧА), ассоциации синдрома ВПУ с дисплазией соединительной ткани, генетические факторы. Также приведены данные о методах выявления синдрома ВПУ, используемых в современной практике, способных повысить качество диагностики данной патологии и улучшить качество специализированной помощи этим больным.

Глава 2 - характеристика больных, материал и методы исследования. Во второй главе диссертационной работы показан дизайн исследования, дана подробная характеристика групп лиц, участвующих в исследовании. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных принципов обследования пациентов и генетического тестирования. Количество пациентов, включённых в исследование, составило 72 человека, кроме того, обследованы две контрольные группы ($n=158$, популяционная выборка здоровых лиц; лица без сердечно-сосудистых заболеваний, для обследования на наличие ДСТ, $n=278$). У всех обследуемых был проведен молекулярно-генетический анализ генов *NOS3*, *SCN5A*, *ADRA2B*, клиническое обследование, выявление признаков дисплазии соединительной ткани. Подробно описаны методы статистического анализа данных.

Глава 3 – результаты исследования. В работе были установлены генетические ассоциации полиморфизма гена *ADRA2B* с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Так, генотип ID данного гена реже встречается при скрытом варианте синдрома ВПУ, чем при других вариантах, а редкий аллель D у пациентов с повторной радиочастотной абляцией встречается чаще, чем у пациентов с эффективной радиочастотной абляцией. В ходе исследования ассоциаций полиморфизмов гена *NOS3*, доказано, что генотип 4a\4a и аллель 4a гена *NOS3* у женщин является предиктором развития признаков синдрома ВПУ, а аллель 4b гена *NOS3* у женщин предупреждает развитие признаков синдрома ВПУ. При изучении связи полиморфизмов гена *SCN5A* с синдромом ВПУ ассоциаций не установлено. Выявлены фенотипические признаки синдрома ВПУ (стигмы дисэмбриогенеза). Установлено, что у женщин синдром ассоциирован с hallux valgus и третьим типом мочки уха, а у мужчин с hallux valgus, третьим типом мочки уха, неправильным прикусом, продольным плоскостопием и пролапсом митрального клапана.

В заключении сопоставляются полученные автором результаты исследования и существующие данные по теме диссертационной работы, в сжатом виде приводится изложенная в диссертации научная информация, пред-

ставлены полученные результаты решения поставленных задач. Выводы и практические рекомендации являются кратким итогом выполненной работы, подтверждают глубину знаний соискателя, его кругозор в рассматриваемой области исследования. В качестве пожелания хотелось бы указать на возможность максимальной конкретизации данных положений в дальнейшем для их практического использования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно-практических форумах и конгрессах регионального, федерального и международного уровня. Результаты диссертации представлены в публикациях, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Соответствие содержания диссертации паспорту исследования

Область исследований, представленная в диссертации, соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки):

- п. 1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани, суставов 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, обострения заболеваний.

Диссертация И.И. Лебедевой полностью соответствует также паспорту специальности 3.01.20 – кардиология (медицинские науки) по направлениям:

П.1. Врожденные аномалии сердца у взрослых и детей.

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

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

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

Положения данной диссертации широко опубликованы, изложены в 5 научных статьях. Опубликовано 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 РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МД-5887.2008.7, номер соглашения 075-02-2015-514 от 16.11.2018.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Данные, полученные при проведении исследования, рекомендуется использовать в работе кардиологических отделений для осуществления ДНК-диагностики с целью выявления скрытой формы ВПУ и профилактики осложнений данного синдрома. Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в образовательные программы обучения врачей.

Вопросы и замечания к работе

К диссертационному исследованию принципиальных замечаний нет.

В качестве дискуссии возникли вопросы:

1. Почему для исследования были выбраны именно данные гены?
2. По выводу 2 (редкий аллель D гена ADRA2B): можно ли считать, что наличие данного аллеля является признаком малой эффективности РЧА?

Вопросы носят дискуссионный характер, не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Лебедевой Илоны Игоревны «Клинико-генетические предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специ-

альностям: 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная и важная научно – практическая задача: изучены ассоциации полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* и клинического полиморфизма пациентов с синдромом ВПУ, а также идентификация стигм дисэмбриогенеза у данной группы лиц для осуществления клинико-генетического прогноза и профилактики возникновения нарушений сердечного ритма. Это имеет важное значение для развития медицинской науки и практической медицины.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов 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 – Лебедева Илона Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки).

Заведующий отделением амбулаторной кардиологии
Научно-исследовательского института кардиологии -
Филиала Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
(НИИ кардиологии Томского НИМЦ)

Репин Алексей Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Репина А.Н. заверяю

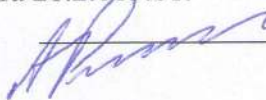
Ученый секретарь
Томского НИМЦ
кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна

«15» март 2023 г.



Согласен (а) на сбор, обработку, хранение и размещение 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.

 Репин Алексей Николаевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; тел./факс (3822) 55-50-57 / 55-83-67; e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru; web-сайт: www.cardio-tomsk.ru.