

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Хидировой Людмилы Даудовны «Фибрилляция предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Актуальность темы диссертационной работы. Персонализированная терапия - одно из самых актуальных направлений современной медицины. Важным для персонализированной медицины направлением научных исследований является выявление не только генетической предрасположенности к развитию заболеваний, но и модификаторов риска их развития, что особенно существенно для полигенно обусловленных предрасположенностей. Фибрилляция предсердий, как причина серьезных сердечно-сосудистых осложнений требует глубокого понимания генетических аспектов и всестороннего изучения с учетом сопутствующей коморбидной патологии для выявления предикторов развития и прогрессирования на фоне гипертонической болезни и коморбидных экстракардиальных заболеваний. Гипертоническая болезнь является, как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, инсульта и ишемической болезни сердца. В последние годы при изучении гипертонической болезни, все больше внимания уделяется фибрилляции предсердий, как состояния, ассоциированного с гипертонией.

Наследственные факторы в развитии фибрилляции предсердий и гипертонической болезни могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков с заменой одного нуклеотида на другой. Формирование генетического полиморфизма в значительной мере зависит и от генофонда, и от морбидности.

В связи с этим разработка персонализированного алгоритма прогнозирования является очень важной. Моделирование высокого риска

развития и прогрессирования фибрилляции предсердий и оценка частоты и характера осложнений, с использованием математического расчета убеждает в необходимости учета комплексного подхода не только к оценке клинико-инструментальных данных, но и генетических маркеров.

Содержание и оформление диссертации. Диссертационная работа Людмилы Даудовны Хидировой написана в традиционном стиле и оформлена согласно требованиям ГОСТ Р 7.0.11–2011. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 155 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 48 таблиц и 39 рисунков.

Во введении раскрыта актуальность проведенного исследования, корректно сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Первая глава представлена обзором литературы, обобщены и проанализированы современные данные о проблеме развития фибрилляции предсердий, факторов риска и их взаимосвязи, продемонстрированы данные о генетических предикторах фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии и всех сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, патологии щитовидной железы, уделено внимание основным механизмам развития и прогрессирования фибрилляции предсердий.

В главе «Материалы и методы исследования» детально описаны все три этапа проведенной работы, даны подробные характеристики по группам. Вполне достаточна выборка обследованных. Представленный дизайн в полной мере отражает основные этапы исследования и их содержание. В программу обследования пациентов вошли современные методики исследования, включая генетическое тестирование с определением генотипов однонуклеотидных полиморфизмов важнейших генов-кандидатов артериальной

гипертонии, ишемического инсульта и фибрилляции предсердий. Для обработки полученных данных использованы адекватные методы математического анализа.

Результаты собственного исследования представлены в девяти подглавах третьей главы. Из результатов первого этапа понятно, что преимущественно отмечается персистирующая форма фибрилляции предсердий, а значит прогрессирование является большой проблемой, и что наличие коморбидной патологии экстракардиального генеза влияет на течение фибрилляции предсердий, выраженность биохимических, гемодинамических и функциональных сдвигов, и отражается на подходах к медикаментозной коррекции и эффективности инструментального восстановления синусового ритма у больных гипертонической болезнью. Автором в проспективном анализе подробно представлены клинические и морфофункциональные особенности, значения показателей системного воспаления, маркеров фиброза и генетических маркеров ассоциативные связи изучаемых предикторов развития и прогрессирования фибрилляции предсердий с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. На основании результатов исследований, получены данные, дополняющие методологический подход к комплексной оценке генетической предрасположенности развития фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями и обоснована необходимость типирования генетических маркеров полиморфизма rs2200733, rs1378942 гена CSK, 174G/C (rs1800795) гена IL6, характеризующихся наличием мутации в генах РААС, способствующих электрической десинхронизации и развитию фибрилляции предсердий. С помощью математического моделирования всех изучаемых параметров представлен разработан персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

В разделе «Заключение» диссертант систематизирует полученные результаты. По результатам диссертационной работы сформулированы выводы, которые корректно отвечают задачам исследования. В практических рекомендациях предложены конкретные шаги по использованию результатов

диссертации для формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Для достижения поставленной цели: разработать и научно обосновать персонифицированную оценку рисков развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, в диссертационное исследование было включено 884 пациентов, которым было проведено комплексное клинико-инструментальное и генетическое обследование. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам и обоснованы с помощью современных методов статистического анализа и сопоставлены с литературными данными.

Материалы исследования представлены в 48 научных работах, из них 24 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора наук.

Выводы диссертационного исследования корректны и соответствуют цели и задачам исследования, а практические рекомендации логично обоснованы полученными результатами.

Значимость для медицинской науки и практики, полученных автором диссертации результатов. Результаты, полученные Людмилой Даудовой в ходе выполнения данного исследования, имеют большую теоретическую и практическую значимость. Одной из важных задач эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний являются поиск и изучение показателей, влияющих на риск развития фибрилляции предсердий и её осложнений. Проведение подобного рода исследований позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболевания, оценивать их количественный вклад в формирование и дальнейшее течение фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Автором продемонстрировано, что на основании комплексной оценки клинических данных, лабораторных и инструментальных показателей, генетических маркеров возможно прогнозирование высокого риска развития и прогрессирования фибрилляции

практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям п.п. 9 «Положение о присвоении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите в диссертационном совете Д 208.062.02 по искомой специальности.

Официальный оппонент:

Заведующая лабораторией персонализированной

Медицины Федерального государственного

бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины»

Сибирского отделения Российской академии наук,

доктор медицинских наук



Лифшиц Галина Израилевна

Подпись доктора медицинских наук Лифшиц Г.И. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного

бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины»

Сибирского отделения Российской академии наук,

кандидат химических наук



Пестряков Павел Ефимович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8.

Телефон: (383) 363-51-50. Факс: (383) 363-51-53

e-mail: niboch@niboch.nsc.ru

www.niboch.nsc.ru

« 2 » декабря 2019 г.