

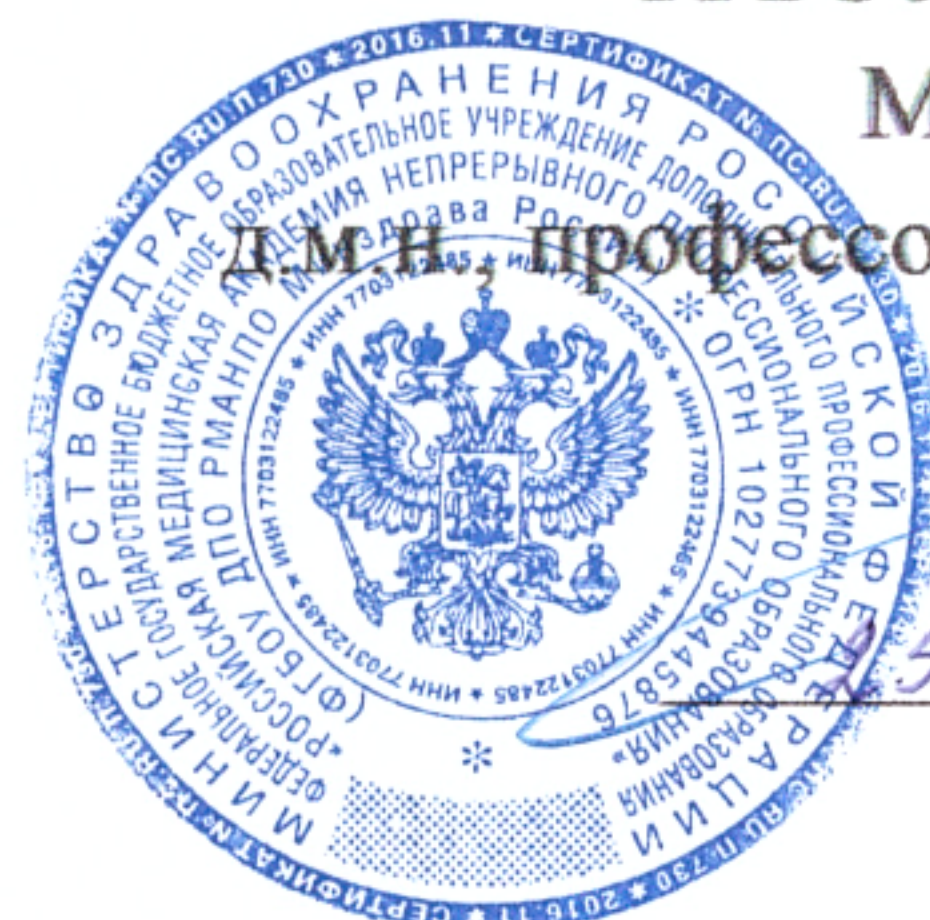
УТВЕРЖДАЮ

Ректор  
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Д.М.Н. профессор, академик РАН

Д.А. Сычев



15.08 2023 г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»**

**Минздрава России**

**о научно-практической ценности диссертации Ивановой Анастасии Андреевны на тему «Комплексное исследование молекулярно-генетических основ внезапной сердечной смерти», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика (медицинские науки)**

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

Диссертационная работа Ивановой А. А. посвящена поиску и изучению ассоциации внезапной сердечной смерти с некоторыми молекулярно-генетическими и эпигенетическими маркерами. Внезапная сердечная смерть продолжает оставаться крупномасштабной проблемой современной медицины и кардиологии, в частности. Число внезапных сердечных смертей возрастает соответственно увеличивающейся заболеваемости ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Существующие подходы к профилактике внезапной сердечной смерти базируются на традиционных клинических факторах риска и направлены в основном на пациентов с определенным фенотипом – имеющих какое-либо сердечно-сосудистое заболевание, в частности фатальные аритмии, ишемическую болезнь сердца с эпизодами остановки сердца или инфаркта миокарда в анамнезе. В разрезе

современного перехода к превентивной, персонализированной медицине представляется актуальным и значимым поиск генетических маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти, которые могут быть потенциально эффективны в отношении определения лиц групп высокого риска по данной нозологии. Подход с применением в стратификации риска внезапной сердечной смерти как клинических маркеров, так и молекулярно-генетических маркеров видится как наиболее приемлемый также и для лиц без известной кардиальной патологии.

Таким образом, выбранная Ивановой А.А. область исследования актуальна, а тема диссертационного исследования представляется практически значимой и перспективной в отношении развития клинической кардиологии.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Научная значимость диссертационной работы Ивановой А. А. связана с получением информации об ассоциации с внезапной сердечной смертью ряда молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров. Полученные результаты, имеющие непосредственное отношение к фундаментальной медицине, необходимы для лучшего понимания патогенеза внезапной сердечной смерти. Кроме того, выявлена связь вариантов с некоторыми фенотипическими показателями, что позволяют предположить механизм реализации полученных ассоциаций полиморфизмов в патогенез внезапной сердечной смерти.

Практическая значимость работы связана с тем, что полученные знания о новых молекулярно-генетических маркерах внезапной сердечной смерти можно использовать для повышения точности прогнозирования риска внезапной сердечной смерти, и проведения ранней первичной профилактики внезапной сердечной смерти в группах повышенного риска по данной нозологии, что в первую очередь важно для лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

## Значимость полученных соискателем результатов для развития кардиологии и генетики

В работе впервые в России проведено экзомное секвенирование у лиц, умерших внезапной сердечной смертью. Полученные данные позволяют оценить подход с использованием метода экзомного секвенирования при проведении молекулярной аутопсии умершим внезапной сердечной смертью как эффективный, так как почти в половине исследуемых случаев были выявлены мутации генов, ответственных за развитие моногенных форм заболеваний сердца, предрасполагающих к внезапной сердечной смерти.

Впервые в мире проведено изучение ассоциации внезапной сердечной смерти с некоторыми однонуклеотидными вариантами, для ряда из этих вариантов идентифицирована ассоциация с внезапной сердечной смертью, то есть впервые в мире показано, что однонуклеотидные варианты rs34554140, rs6670279 гена *NAALADL2*, rs12904699 гена *OR4F6*, rs12170546 гена *PARVB*, rs6582147, rs2136810 гена *ARAP2*, rs16994849 гена *PLCBI*, rs17797829, rs35089892 гена *CAMK2B*, rs6762529 гена *NAALADL2*, rs10010305, rs61999948, rs34643859 гена *KCNS1* являются новыми молекулярно-генетическими маркерами внезапной сердечной смерти.

Впервые в России выполнен поиск 10 редких мутаций в группе внезапной сердечной смерти, носителей 9 мутаций обнаружено не было, 1 мутация оказалась незначимой для внезапной сердечной смерти в исследуемой выборке.

Впервые в мире проведено исследование ассоциации метилирования 4 генов с внезапной сердечной смертью. Для гена *ABCA1* показано, что метилирование его промотора ассоциировано с внезапной сердечной смертью.

Проведенное исследование позволило выявить новые молекулярно-генетические и эпигенетические маркеры внезапной сердечной смерти, которые могут быть использованы для диагностики предрасположенности к ней. Обнаружены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных вариантов между группой внезапной смерти и

контрольной группой (rs34554140, rs6670279 гена NAALADL2, rs12904699 гена OR4F6, rs12170546 гена PARVB, rs6582147, rs2136810 гена ARAP2, rs16994849 гена PLCB1, rs17797829, rs35089892 гена CAMK2B, rs6762529 гена NAALADL2, rs10010305, rs61999948, rs34643859 гена KCNS1), также обнаружены различия по статусу метилирования промотора гена ABCA1 между группами.

Полученные данные расширяют возможности диагностики причин внезапной сердечной смерти, что важно, как для профилактики заболевания, так и генетического консультирования семей со случаями внезапной сердечной смерти.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертации**

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования обеспечены репрезентативной выборкой групп – 441 человек включены в основную группу внезапной сердечной смерти и 432 человека составили группу контроля. Контрольная группа подобрана адекватно группе внезапной сердечной смерти по полу, возрасту, численности. Представлена подробная характеристика группы внезапной сердечной смерти, четко определены критерии включения и исключения из группы. Выбранные методы молекулярно-генетического исследования являются современными и адекватны для решения поставленных задач, четко описаны методики молекулярно-генетического анализа. Статистический анализ проведен на высоком уровне, приведено описание всех использованных в статистическом анализе инструментов. Обсуждение полученных результатов выполнено на основе глубокого анализа современных данных литературы по проведенным в России и зарубежных странах исследованиям. Сформулированные выводы соответствуют содержанию работы, ее результатам, поставленной цели и задачам, и являются аргументированными.

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

Результаты диссертационного исследования Ивановой А.А. представляют интерес для научно-исследовательских и клинических медицинских учреждений терапевтического и кардиологического профиля для оптимизации подходов к стратификации риска внезапной сердечной смерти, персонализации программ профилактики и диспансерного наблюдения. Также результаты диссертационного исследования могут быть полезны для бюро судебно-медицинской экспертизы для проведения молекулярной аутопсии лицам, умершим внезапной сердечной смертью.

Результаты научного исследования подтверждают эффективность генетического тестирования на основе NGS технологий для диагностики заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти и могут быть использованы для проведения научных исследований в области кардиогенетики, а также в медико-генетическом консультировании семей с патологией сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, полученные результаты могут быть рекомендованы для включения в курсы лекций и практических занятий на кафедрах кардиологии и медицинской генетики в медицинских ВУЗах для студентов и циклах повышения квалификации врачей.

### **Заключение**

Диссертация Ивановой Анастасии Андреевны на тему «Комплексное исследование молекулярно-генетических основ внезапной сердечной смерти», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой по совокупности полученных научных данных содержится решение актуальной и важной научной проблемы по изучению молекулярно-генетических характеристик синдрома внезапной сердечной смерти, что имеет

существенное научно-практическое значение для кардиологии и медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п. 9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г, № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г., № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а Иванова Анастасия Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Ивановой Анастасии Андреевны обсужден и утвержден на совместной научной конференции кафедр кардиологии и медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 7 от 12 июня 2023 г.).

Ломакин Никита Валерьевич  
доктор медицинских наук  
(3.1.20. Кардиология)

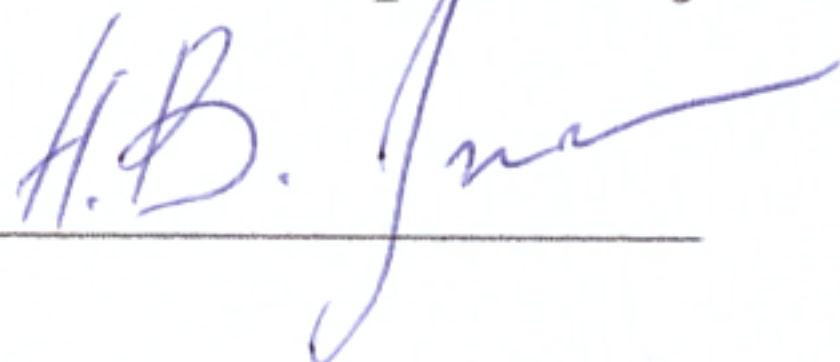
доцент  
заведующий кафедрой кардиологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Демикова Наталия Сергеевна  
доктор медицинских наук  
(1.5.7. Генетика (медицинские науки)).

доцент  
заведующий кафедрой  
медицинской генетики  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных






Подписи доктора медицинских наук, доцента Ломакина Никиты Валерьевича и доктора медицинских наук, доцента Демиковой Наталии Сергеевны заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



  
Чеботарева Т.А.

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Сычев Дмитрий Алексеевич

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ректор

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Чеботарева Т. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Телефон: (499) 252-21-04

e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>