

Утверждаю

Директор

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»

доктор биологических наук,
профессор, академик РАН

В.А. Степанов



« 21 » 10 2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Нестерев Алины Михайловны на тему «Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология

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

Одной из актуальных проблем во всех развитых странах мира является синдром внезапной сердечной смерти (ВСС), который составляет 20 % общей летальности и 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 являются первичные аритмии (синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, атриовентрикулярные блокады, синдром Бругада, желудочковые аритмии), органические заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардит, болезнь Кавасаки, аритмогенная дисплазия правого желудочка), скорректированные врожденные пороки сердца (ВПС) [Meyer L. и др., 2012, Sherwin E.D. и др., 2017]. Отсутствие выраженных симптомов болезни перед смертью не является показателем того, что пациент был здоров. Тяжелое сердечное заболевание может оставаться нераспознанным. Изучение причин ВСС имеет неопределимое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии и предикторы,

определить обязательный план обследования, разработать программы наблюдения и лечения пациентов с высоким риском внезапной смерти.

Актуальным вопросом в изучении наследственных аспектов ВСС является поиск новых генетических предикторов, особенно у лиц трудоспособного возраста. И если в настоящее время широко представлены традиционные клиничко-инструментальные факторы риска удлинения интервала QTс, то упоминания о связи некоторых генотипов изучаемых однонуклеотидных полиморфных вариантов с основными факторами риска удлинения интервала QT единичны. В этой связи тема диссертационного исследования Нестерец Алины Михайловны представляется актуальной, практически значимой и перспективной в отношении развития клинической кардиологии.

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

В работе впервые выполнено измерение длительности интервала QT мужчин трудоспособного возраста из сибирской городской популяции с последующей оценкой его ассоциации с молекулярно-генетическими маркерами в гене *SCN5A* (rs1805124, rs11720524), гене *KCNQ1* (rs12576239), гене *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139), гене *CEP85L* (rs11756438).

В ходе исследования отмечены основные отличительные признаки групп с коротким, средним и длинным интервалом QT. В группе длинного интервала QT регистрировались более высокие уровни таких показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, триглицериды сыворотки крови. Однако ассоциация генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *SCN5A* (rs1805124, rs11720524), *CEP35L* (11756438), *KCNQ1* (rs12576239) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) с известными факторами риска удлинения интервала QT не выявлена, что показывает необходимость изучения молекулярно-генетических маркеров как независимых факторов риска изменения продолжительности интервала QT.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

В диссертационная работа А.М. Нестерец содержит достаточный объем данных, использованы современные методы исследования и статистической обработки данных. Автором проведен глубокий анализ современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием стандартизированных высокотехнологичных функционально-диагностических методов исследований и генетического тестирования, лабораторных исследований с контролем качества по протоколу международного проекта, современного программного обеспечения.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные результаты работы могут быть использованы для повышения точности прогнозирования риска ВСС, ассоциированной с пролонгированием или укорочением интервала QT, для проведения ранней целенаправленной профилактики ВСС у пациентов с пограничными значениями интервала QT и персонафицированного подхода к ведению данной категории пациентов.

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 и кардиологических диспансеров для оптимизации подходов к стратификации риска ВСС, ассоциированной с удлинением интервала QT, персонафикации программ профилактики и диспансерного наблюдения.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения диссертации обсуждены на 2 региональных научно-практических форумах и одной Международной научно-практической конференции. Результаты исследования опубликованы в 8 печатных работах, из которых 4 - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 3 из них опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и/или Web of Science).

Личный вклад соискателя.

Автор принимал участие в разработке научной концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проведен анализ данных литературы и выбраны молекулярно-генетические маркеры, которые были включены в исследование. Сформированы группы исследования и отобраны образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний проведены все генетические исследования. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

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 26.09.2022 №1690) "О порядке присуждения ученых степеней".

Структура и содержание работы

Построение диссертации традиционное: изложена на 160 страницах, иллюстрирована рисунками и таблицами. Работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы, включающий 22 ссылки на отечественные и 211 ссылок на зарубежные источники.

Во введении автором сформулирована цель работы, которая заключается в изучении ассоциации молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин в возрасте 25–69 лет из популяционной выборки жителей г. Новосибирска.

Дизайн исследования – одномоментное кросс-секционное популяционное исследование. Базой для набора исследуемых групп служили популяционные репрезентативные выборки, сформированные в период с 2003 по 2017 гг. в рамках международного проекта HAPIEE и скрининга молодых людей 25–44 лет (9 360 человек и 1 512 человек соответственно). Исследуемая выборка была отобрана с помощью таблицы случайных чисел и составила 1 353 мужчины (779 мужчин из проекта HAPIEE и 574 из скрининга молодых людей 25–44 лет) в возрасте 25–69 лет, проживающих в г. Новосибирске, которым была записана электрокардиограмма и рассчитан скорректированный интервал QT. С целью нивелирования влияния возраста на длительность интервала QT общая выборка была разделена на 9 возрастных подгрупп с интервалом в 5 лет: 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69 лет. Из каждой возрастной подгруппы сформированы группы коротким, средним и длинным интервалом QT. Возраст 50 лет являлся дополнительной условной возрастной границей с целью определения особенностей у лиц старше и младше 50 лет, принимая во внимание тот факт, что значимое влияние генетических факторов традиционно следует ожидать в молодом возрасте, в то время как после 45–50 лет отмечается их сочетанное влияние с другими факторами, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, приобретенные клапанные пороки.

Проведенное исследование позволило определить факторы риска, способствующие изменению длительности интервала QT. В ходе исследования отмечены основные отличительные признаки групп с коротким, средним и длинным интервалом QT. В группе длинного интервала QT регистрировались более высокие уровни таких показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, триглицериды сыворотки крови. Обнаружены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных вариантов генов *SCN5A* (rs11720524), *CEP35L* (11756438) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) в исследуемых группах. Не выявлена ассоциация

генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *SCN5A* (rs1805124, rs11720524), *CEP35L* (11756438), *KCNQ1* (rs12576239) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) с известными факторами риска удлинения интервала QT, что показывает необходимость изучения молекулярно-генетических маркеров как независимых факторов риска изменения продолжительности интервала QT. Вышеперечисленные результаты можно рассматривать как одно из оснований для поиска патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у лиц с пограничными значениями интервала QTс с целью уточнения риска развития удлинения интервала QT, жизнеугрожающих аритмий и ВСС (в дополнение к основным методам исследования).

Диссертация А.М. Нестерец соответствует паспорту специальности 3.01.20 – кардиология, по направлениям:

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

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

Замечания к работе

В процессе знакомства с диссертацией Нестерец Алины Михайловны возникли следующие вопросы и замечания:

1. Задача 2 содержит оценку влияния некоторых однонуклеотидных вариантов и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска на длительность интервала QT. В заключении четко указано, что «в группе длинного интервала QT регистрировались более высокие уровни АД, ЧСС, ИМТ, триглицеридов». Почему нет вывода по анализу влияния сердечно-сосудистых факторов риска, а также принимаемых медикаментов на длительность интервала QT?

2. Для полноценного восприятия результатов работы не хватает информации о выживаемости среди лиц с пролонгированным интервалом QT (как минимум, в течение 12 мес).

Указанные вопросы не носят принципиального характера, являются пожеланиями для дальнейших исследований и не влияют на общее благоприятное впечатление о работе.


Заключение

Диссертация Нестерец Алины Михайловны на тему «Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с длительность интервала QT у мужчин», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой по совокупности полученных научных данных содержится решение актуальной и важной научно – практической задачи - оценке ассоциации молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT для выявления пациентов с патологическими и пограничными

значениями интервала QT, прогнозирования риска развития жизнеугрожающих аритмий и риска внезапной смерти. 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 изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751, от 26.09.2022 N 1690) 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

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 4, от 20 октября 2022 года.

Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский 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*
21.10.2022
_____ *дата*