

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нестерец Алины Михайловны на тему: «Ассоциация молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Диссертационная работа Нестерец Алины Михайловны посвящена актуальной проблеме медицины – изучению ассоциации молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT.

Современные подходы к диагностике синдрома удлиненного/укороченного интервала QT, оценке риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и выбору тактики лечения базируются в том числе и на молекулярно-генетической информации. Так, мутации в генах *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* часто характерны для типичного синдрома удлиненного интервала QT (LQTS), в то время как мутации в генах *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN* значимы для LQTS с атипичными клиническими проявлениями. Однако стоит заметить, что изменению длительности интервала QT могут способствовать не только редкие, но и распространенные генетические варианты. Обнаружение новых генетических маркеров, связанных с интервалом QT может способствовать оптимизации алгоритмов стратификации риска фатальных аритмий и ВСС и разработке генотип-специфического лечения, отдавая предпочтение определенному антиаритмическому препарату.

Диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной. В исследование включена случайная выборка из 1353 мужчин в возрасте 25-69 лет, сформированная из участников популяционных исследований - международного проекта НАРИЕЕ (2003-2005 гг.) и проекта скрининга молодых людей 25-44 лет (2013-2017гг.), которым была записана электрокардиограмма и рассчитан скорректированный интервал QT. В дальнейшем выборка была разделена на 3 соответствующие группы: группа с коротким, средним и длинным интервалом QT. Автором впервые в рамках одномоментного популяционного исследования (г. Новосибирск) показана ассоциация интервала QT с ранее известными вариантами генов *SCN5A* (rs11720524), *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) и *CEP85L* (rs11756438). Включение указанных вариантов в логистические регрессионные модели, наряду с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, позволило определить их независимый вклад в продолжительность интервала QT. Так, генотип ТТ rs4657139 и генотип ТТ rs12143842 гена *NOS1AP* повышал вероятность наличия более длинного интервала QT у мужчин, генотип СG rs11720524 гена *SCN5A* наиболее часто встречался в группе короткого интервала QT, а генотип АА rs11756438 *CEP85L*, напротив, являлся протективным фактором в отношении укорочения интервала QT. Вторым этапом исследования отобраны образцы 30 мужчин с самым длинным интервалом QT, которым в последующем было выполнено секвенирование ДНК с целью поиска причинного варианта удлинения интервала QT. В ходе секвенирования образцов были обнаружены редкие варианты в генах *KCNQ1* и *KCNH2*, возможно связанные с LQTS.

Автором четко сформулированы цели и задачи исследования. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования. Автором использованы стандартизированные высокотехнологичные методы исследования и выполнена корректная статистическая обработка, что подтверждает достоверность полученных результатов. Результаты исследования свидетельствуют о важности выявления молекулярно-генетических факторов

изменения продолжительности интервала QT с целью предупреждения желудочковых тахикардий и ВСС. Полученные результаты, несомненно, будут способствовать развитию персонализированной медицины в России.

Результаты диссертационной работы в полном объеме представлены в 8 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, из которых 3 статьи индексируются в базах Web of Science и/или Scopus, а также доложены на российских научно-практических конференциях.

Автореферат Нестерец А.М. оформлен в соответствии с требованиями, материал представлен грамотно, достаточно иллюстрирован. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертации нет. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности полученных результатов и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2018 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Нестерец Алина Михайловна, заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

24.10.2022 г.

Руководитель лаборатории молекулярной генетики  
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Мешков Алексей Николаевич

Подпись д.м.н. Мешкова А.Н. заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)

101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3. Телефон: +7 (495) 790-71-72. Адрес электронной почты: gnicpm@gnicpm.ru. Сайт: <https://gnicpm.ru>