

ОТЗЫВ

Официального оппонента

доктора медицинских наук

Кашталапа Василия Васильевича

на диссертационную работу **Нестерец Алины Михайловны «Ассоциация молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин»**,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.20. Кардиология**

Актуальность темы диссертационной работы

Длительность интервала QT остается одним из основных прогностических показателей потенциально опасных для жизни желудочковых аритмий. Особую угрозу представляет развитие фибрилляции желудочков и полиморфной желудочковой тахикардии по типу “torsade de pointes”, также именуемую как желудочковая тахикардия по типу “пируэт”. На сегодняшний день известен широкий перечень лекарственных препаратов, оказывающих влияние на интервал QT (<https://crediblemeds.org/>) путем воздействия на работу основных сердечных ионных каналов. Решение о назначении вышеуказанных лекарственных препаратов в клинической практике необходимо принимать с учетом основных факторов риска, включая факторы риска, связанные с пациентом; потенциальный риск и степень удлинения интервала QT, связанные с выбранным препаратом; а также межлекарственное взаимодействие с иными препаратами, которые могут увеличивать риск удлинения интервала QT. Так, массовое использование нескольких препаратов для лечения COVID-19 оказалось достаточно сложной задачей из-за возможных аритмогенных эффектов в связи с удлинением скорректированного интервала QT. Особой осторожности требуют пациенты с уже имеющимися наследственными первичными аритмиями, такими как синдром Бругада, синдром удлиненного/укороченного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная

желудочковая тахикардия, обусловленные в основном врожденными каналопатиями.

Развитие высокоинформативных методов генетической диагностики позволило определить ряд вариантов, носительство которых повышает риск удлинения или укорочения интервала QT, внезапной сердечной смерти и требует особого внимания при назначении лекарственных препаратов. Однако стоит заметить, что распространенность данных генетических вариантов может значительно отличаться в различных популяциях. Поиск и анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT в популяционной выборке г.Новосибирска позволяет оценить популяционные особенности, что в перспективе может способствовать выбору оптимальной тактики ведения пациента. В связи с вышеизложенным, представленное диссертационное исследование Нестерец Алины Михайловны является актуальным, практически значимым и перспективным направлением в области охраны здоровья.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН» и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-29-06036.

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

Работа выполнена на достаточном объеме обследованных. Базой для набора изучаемых групп служили популяционные репрезентативные выборки проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) 45-69 лет в 2003-2005 гг. (n=9360, г. Новосибирск) и скрининга молодых людей 25-44 лет (n=1512, г. Новосибирск) в 2015-2017 гг. Исследуемая выборка была отобрана с помощью таблицы случайных чисел и составила 1353 мужчины в возрасте 25-69 лет, проживающих в г. Новосибирске, которым была записана электрокардиограмма и рассчитан скорректированный интервал QT.

Сформированы группы с самым коротким, средним и самым длинным интервалом QT. В работе четко сформулированы критерии включения и исключения. Преимуществом данной работы является то, что выполнена попытка максимально нивелировать влияние возраста на продолжительность интервала QT и сформированы оптимальные группы сравнения для выявления влияния генетических вариантов, наряду с анализом традиционных факторов риска.

Работа выполнена в хорошо продуманном и спланированном дизайне кросс-секционного (одномоментного поперечного) исследования. Использование стандартизированных высокотехнологичных функционально-диагностических методов исследований, лабораторных исследований с контролем качества по протоколу международного проекта, современного программного обеспечения подтверждает достоверность результатов и выводов диссертационной работы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования. Цель исследования Нестерец А.М. отражает сущность работы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Используются адекватные статистические подходы с получением достоверных результатов. Результаты и практическое применение изложены достаточно, полно и информативно. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам и цели. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа имеет несомненный высокий уровень научной новизны. Автором впервые в России на случайной выборке мужчин крупного сибирского региона в широком возрастном диапазоне изучена ассоциация продолжительности интервала QT с молекулярно-генетическими маркерами в гене *SCN5A*

(rs1805124, rs11720524), гене *KCNQ1* (rs12576239), гене *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139), гене *CEP85L* (rs11756438). Выполнено сравнение полученных результатов с зарубежными данными, полученными в других этнических группах.

При проведении логистического регрессионного анализа автором показано значимое влияние вариантов rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* на продолжительность интервала QT, независимо от влияния таких дополнительных факторов, как уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, показатели липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак, наличие курения в анамнезе.

Более того, отношение шансов попадания в группу длинного интервала QT значительно выше у мужчин-носителей гомозиготного генотипа TT rs4657139 и у носителей генотипа TT rs12143842 гена *NOS1AP* в возрасте 50 лет и старше. Носители гетерозиготного генотипа CG rs11720524 гена *SCN5A* чаще имели короткий интервал QT в возрасте до 50 лет, а гомозиготный генотип AA rs11756438 гена *CEP85L* значительно реже встречался в группе мужчин с коротким интервалом QT, по сравнению с группой со средним интервалом QT. Не обнаружена ассоциация rs1805124 гена *SCN5A* и rs12576239 гена *KCNQ1* с продолжительностью интервала QT.

По результатам секвенирования панели генов у мужчин с самым длинным интервалом QT выявлено 3 вероятно причинных варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNQ1* и гена *KCNH2*, что составляет 10 % от исследуемой группы.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Все результаты диссертации опубликованы в 8 научных работах, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, в том числе 3 статьи индексируются в базах данных

Web of Science и/или Scopus. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях в виде устных докладов.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертационная работа Нестерец А.М. построена по традиционному типу и соответствует стандартам представления результатов квалификационных научно-исследовательских работ. Диссертация изложена на 162 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 233 источника (из них — 22 российских и 211 — зарубежных).

Во введении подробно изложена актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, выделены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приводятся данные о личном вкладе автора, степени достоверности полученных результатов, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Автор анализирует эпидемиологические аспекты внезапной сердечной смерти и ее причины, электрофизиологические аспекты интервала QT, правила измерения интервала QT и основные формулы расчета скорректированного QT, факторы риска удлинения интервала QT, а также подробно разбирает синдромы удлиненного и укороченного интервала QT. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам.

В главе «Материалы и методы» на высоком научно-методическом уровне описан дизайн исследования. Подробно описаны каждый этап исследования, что дает достаточное полное представление о ходе работы. Используемые методы статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы.

В разделах третьей главы отражены результаты исследования. В разделе 3.1 представлена сравнительная характеристика групп исследования. В разделе 3.2 указаны частоты отобранных однонуклеотидных полиморфных вариантов в группах исследования. Разделы 3.3-3.5 включают результаты логистического регрессионного анализа удлинения/укорочения интервала QT, связанного с rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, вариантами гена *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139). Результаты секвенирования панели генов в группе мужчин с самым длинным интервалом QT представлены в разделе 3.6. Работа обладает внутренним единством, иллюстративный материал включает 18 таблиц и 12 рисунков.

Четвертая глава «Обсуждение результатов» содержит анализ полученных результатов. Следует подчеркнуть глубину данного анализа, тщательное сопоставление с мировыми данными, корректность в интерпретации результатов.

Заключение, выводы и практические рекомендации лаконичны, написаны профессиональным языком, соответствуют поставленным задачам исследования и отражают суть полученных результатов. Практические рекомендации конкретны.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автору удалось предварительно оценить частоту генотипов и аллелей однонуклеотидных вариантов, мутаций в генах, связанных с синдромом удлиненного интервала QT у мужчин в популяции Новосибирска. На достоверном уровне в работе выявлены популяционные

особенности, которые в перспективе позволят выработать необходимый индивидуализированный подход к тактике ведения пациентов: независимое влияние на продолжительность интервала QT однонуклеотидных вариантов rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, вариантами гена *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139). У 10 % мужчин с самым длинным интервалом QT обнаружены варианты в генах, связанных с синдромом удлиненного QT. Исходя из вышеизложенного, с целью определения риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у лиц с пограничными значениями скорректированного интервала QT в дополнение к основным методам можно рекомендовать поиск патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с длительностью интервала QT.

Полученные данные об ассоциации изученных маркеров с продолжительностью интервала QT могут быть полезны при планировании дальнейших исследований, нацеленных на разработку полигенного рискосчетчика длительности интервала QT у мужчин в популяции Новосибирска.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы и выводы диссертации внедрены в научную деятельность лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний клиники НИИТГПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, в учебный процесс отдела образования НИИТГПМ — филиала ИЦиГ СО РАН по программам последипломной подготовки.

Личное участие автора

Нестерец А.М. принимала 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 ДНК, совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний проведены все

генетические исследования. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. Соискателем в соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, индексируемых в WoS и/или Scopus, в которых отражены полученные результаты.

Диссертационное исследование соответствует паспорту искомой специальности 3.1.20. Кардиология. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Нестерец А.М. нет. Вопросы, которые возникают при прочтении не носят принципиального характера, а лишь подтверждают высокую актуальность и новизну полученных результатов, они следующие:

1. Почему за условную возрастную границу при разделении пациентов выбрали 50 лет? Есть ли работы, где была выбрана такая же возрастная граница?
2. Какая существует патофизиологическая связь между удлинением QT и ожирением (общим и висцеральным)?
3. Какова перспективная диагностическая роль изученных ОНП, ассоциированных с LQT, в прогнозировании риска внезапной сердечной смерти в рамках первичной профилактики?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Нестерец Алины Михайловна «Ассоциация молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н., профессора Максимова В.Н., в которой содержится решение научной задачи по изучению ассоциации молекулярно-генетических маркеров с продолжительностью интервала QT у мужчин по данным одномоментного исследования в сибирской популяции, имеющей значение для развития клинической медицины в области кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции от 20 марта 2021 года «О порядке присуждения ученых степеней» предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук, а ее автор, Нестерев Алина Михайловна, заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово)
доктор медицинских наук, доцент



Василий Васильевич Кашталап

Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово), к.м.н.

01.11.2022 г



Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Сосновый бульвар д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: v_kash@mail.ru; kashvv@kemcardio.ru

