

## **ОТЗЫВ**

### **Официального оппонента**

доктора медицинских наук Лифшиц Галины Израилевны  
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**

На протяжении многих лет внезапная сердечная смерть (ВСС) остается одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Ежегодно в США и Европе внезапная остановка сердца регистрируется у 0,1% населения. Как правило, наиболее распространенной причиной ВСС у детей и подростков являются врожденные пороки сердца, в то время как у лиц старше 35 лет среди причин ВСС преобладает ишемическая болезнь сердца. Однако в некоторых случаях причина ВСС остается неизвестной даже после проведения аутопсии. К таким случаям относят наследственные каналопатии, наиболее распространенным вариантом которой является синдром удлиненного интервала QT (LQTS). Преобладающим механизмом ВСС в таких случаях является развитие желудочковой аритмии, в частности желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Стоит отметить, что укорочение интервала QT (SQTS) также может стать причиной жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ВСС.

На сегодняшний день известно 17 подтипов LQTS и 8 подтипов SQTS. Изучение генетических предпосылок изменений длительности интервала QT, поиск и идентификация новых возможных патогенных вариантов в популяционных выборках способствует лучшему пониманию этиопатогенетических механизмов развития LQTS и SQTS, раннему выявлению пациентов с факторами риска и выбору наиболее эффективной тактики ведения пациентов, включая генно-специфическое лечение. Вышесказанное подчеркивает актуальность работы Нестерец А.М., посвященной изучению ассоциации некоторых вариантов нуклеотидной последовательности с длительностью интервала QT у мужчин.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ

СО РАН» при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-29-06036.

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

Основные положения диссертационной работы Нестерец Алины Михайловны, выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы и являются убедительными. Исследование выполнено на достаточных объёму группах обследованных. Базой для набора групп служили популяционные репрезентативные выборки, сформированные в период с 2003 по 2017 гг., международного проекта НАРИЕЕ (n=9360, г. Новосибирск) и скрининга молодых людей 25-44 лет (n=1512, г. Новосибирск). 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 корригированный интервал QT. Сформированы соответствующие группы сравнений с самым коротким, средним и самым длинным интервалом QT. Использование стандартизированных методов исследований с внешним и внутренним контролем качества, современного программного обеспечения являются основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (v. 23.0). Методы статистического анализа адекватны поставленным задачам. Диссертант четко формулирует положения, выносимые на защиту. Результаты исследований достоверны. Выводы и рекомендации отвечают целям и задачам диссертационной работы. Все основные результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях.

**Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в  
диссертации**

Работа написана на высоком научно-методическом уровне и имеет несомненную научную новизну. Впервые в России на популяционном уровне у мужчин в возрасте 25-69 лет изучена ассоциация продолжительности интервала QT с молекулярно-генетическими маркерами в генах *SCN5A*, *KCNQ1*, *CEP85L*, *NOS1AP*. В ходе сравнения с зарубежными данными показаны отличительные особенности сибирской популяции. Выявлены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов rs11720524 гена *SCN5A*,

rs11756438 гена *CEP85L*, rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* в исследуемых группах.

Кроме того, впервые в России отмечено значимое влияние вышеуказанных вариантов на длительность интервала QT вне зависимости от влияния таких факторов, как частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, индекс массы тела, соотношение окружности талии к окружности бедер, показатели липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак, наличие курения в анамнезе. Так, в возрасте 50 лет и старше отношение шансов длинного интервала QT было значительно выше у носителей генотипа TT rs4657139 и носителей генотипа TT rs12143842 гена *NOS1AP*. Носители генотипа CG rs11720524 гена *SCN5A* чаще имели короткий интервал QT в возрасте до 50 лет, а генотип AA rs11756438 гена *CEP85L* значительно реже встречался в группе мужчин с коротким интервалом QT, по сравнению с группой со средним интервалом QT.

Автором впервые в популяционной выборке проанализированы результаты секвенирования панели генов у мужчин с самым длинным интервалом QT, по данным которого обнаружены 3 редких варианта, связанных с LQTS.

#### **Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях в виде устных докладов.

Все результаты 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.

#### **Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Нестерец А.М. является законченным научным трудом. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (18 таблиц и 12 рисунков), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 233 литературных источника, из них 22 отечественных и 211

зарубежных. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию кандидатских диссертаций.

Во введении автор обосновывает выбор темы, акцентируя внимание на известные факторы риска изменения продолжительности интервала QT, роль генетического тестирования в диагностике LQTS и проблему неидентифицированных случаев LQTS. Цель сформулирована четко. Три задачи адекватны поставленной цели и успешно решаются по мере выполнения работы. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Обзор литературы изложен на 36 страницах текста и посвящен анализу электрофизиологических аспектов интервала QT, современных представлений о синдроме укороченного и удлиненного интервала QT с подробным описанием существующих подтипов и характерных для них электрофизиологических нарушений.

Включение в анализ литературы последних лет позволяет достаточно полно оценить современное состояние проблемы и проникнуть в суть научной основы диссертации.

Вторая глава посвящена описанию лиц, включенных в исследование, и характеристике методов, использованных в работе.

Третья глава содержит основные результаты исследования. Показано, что у мужчин с длинным интервалом QT регистрировались более высокие показатели частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, индекса массы тела, окружности талии и соотношения окружности талии к окружности бедер, по сравнению с группами с коротким и средним интервалом QT. Незначительно больший уровень триглицеридов наблюдался в группах среднего и длинного QT, в сравнении с группой с коротким интервалом QT. Впервые показано, что однонуклеотидные полиморфные варианты генов *SCN5A* (rs11720524), *CEP350* (11756438) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) независимо связаны с длительностью интервала QT у мужчин Сибирской популяции. Кроме того, в группе мужчин с самым длинным интервалом QT выявлены 3 редких варианта в генах *KCNQ1* и *KCNH2*, связанных с LQTS, которые могли стать потенциальной причиной удлинения интервала QT.

В четвертой главе автор подвергает полученные результаты полноценному обсуждению и осмыслению с анализом итогов научной работы и сопоставлением данных литературы.

Заключение содержит основные итоги проведенного диссертационного исследования. Автором представлено 6 выводов, которые отражают решение задач, стоявших перед исследователем. Работа структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Рисунки и табличный материал удачно дополняют текст диссертации. Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По содержанию и оформлению диссертации нет замечаний принципиального характера.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты расширяют современные представления о вкладе ряда генетических маркеров в вариабельность интервала QT. Результаты работы позволили заключить, что у лиц с пограничными значениями интервала QTс в рамках комплексного обследования для выявления групп риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС может быть рекомендовано определение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, способствующих пролонгации или укорочению интервала QT. Полученные данные заслуживают внимания при реализации лечебно-профилактических мероприятий.

Достоинством работы Нестерец А.М. является как фундаментальная, так и практическая значимость. Хочется отметить хорошую научную проработку темы и качественное представление имеющихся в литературе данных, что позволяет получить полное представление о состоянии изучаемой научной проблемы.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

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

### **Личное участие автора**

Нестерец А.М. принимала активное участие в разработке научной концепции

и дизайна диссертационного исследования. Автором лично сформированы группы исследования и отобраны образцы ДНК, проведены все генетические исследования (под контролем сотрудников лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний). Соискатель самостоятельно выполнил анализ, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Хочется отметить высокое качество статистического анализа. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, индексированных в WoS и/или Scopus, в которых отражены полученные результаты.

Диссертационное исследование соответствует паспорту искомой специальности 3.1.20. - Кардиология.

Вместе с тем, хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. На основании какой классификации был определен молодой возраст до 50 лет ?
2. Синдром удлиненного QT чаще выявляется у женщин. С чем связан выбор мужской популяции в исследовании?
3. Если считать LQTS наследственным заболеванием, анализировались ли в этой группе такие симптомы как тугоухость, неврологические нарушения? Был ли осмотр генетика?
4. В разделе Практические рекомендации даны рекомендации по выявлению удлиненного QT, однако не отражены мероприятия по выявлению укороченного QT. Хотелось бы подробнее понять, как результаты генетического теста могут быть реализованы в практическом ключе.

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

### **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 ред. от 01.10.2018 № 1168) «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:

доктор медицинских наук,  
заведующая лабораторией  
персонализированной медицины ФГБУН  
«Институт химической биологии и  
фундаментальной медицины» Сибирского  
отделения Российской академии наук



Лифшиц Галина Израилевна

Подпись доктора медицинских наук, Лифшиц Г.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН «Институт  
химической биологии и фундаментальной  
медицины» Сибирского отделения  
Российской академии наук  
кандидат химических наук  
31 октября 2022 года



Тарья Сергеевна Новопашина

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). Почтовый адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Телефон 8 (383) 363-51-50

Официальный сайт: <https://www.niboch.nsc.ru>

Электронный адрес: [niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru)