

## **Отзыв**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Якубовой Людмилы Валерьевны**

на диссертацию Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертационное исследование Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» посвящено актуальной проблеме медицины, и в частности, кардиологии – выявлению предикторов развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и разработке метода прогнозирования лекарственно-обусловленной полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ). По своей цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования представленная работа соответствует отрасли – медицинские науки и специальности 14.01.05 – кардиология (п.4 «Этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения» области исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16 января 2019 г. № 16).

### **Актуальность темы диссертации**

Удлинение интервала QT является признанным фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе полиморфной ЖТ типа «пируэт», выступающих в 85% случаев основным механизмом развития внезапной сердечной смерти (ВСС). В свою очередь, вклад ВСС в общие показатели сердечно-сосудистой смертности составляет от 13 до 40%. Клинические проявления удлинения интервала QT могут варьировать от полностью бессимптомного течения до первично возникающей фибрилляции желудочков и остановки сердца. По этиологии развития удлинения интервала QT выделяют две группы: одна относится к врожденным причинам, обусловленным наследуемыми

генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов, а вторая – приобретенное удлинение интервала QT. Во второй группе наиболее частой причиной является применение того или иного лекарственного средства (ЛС). К числу наиболее известных и часто используемых групп ЛС, обладающих QT-удлиняющим эффектом, относят антиаритмические препараты III класса. Таким образом, становится понятным повышенный научный и практический интерес к проблеме удлинения интервала QT и ассоциированного с ним риска развития опасных для жизни нарушений сердечного ритма и ВСС.

К настоящему времени разработан ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, самой часто применяемой из которых является шкала Tisdale. Однако, данная шкала была разработана для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, и не может использоваться у пациентов, находящихся в удовлетворительном состоянии. Стратификация риска перехода приобретенного удлинения интервала QT в аритмию, угрожающую жизни, остается сложной задачей, поскольку на развитие аритмии влияют комбинация ряда условий и факторов риска. В связи с этим видится обоснованным и перспективным разработка комплексного подхода, сочетающего совокупность как электрокардиографических (первичных и общедоступных), так и лабораторных и молекулярно-генетических (более сложных и узкоспециализированных) методик, что и определяет актуальность и перспективность диссертационной работы, выполненной Л.В. Колоцей.

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Диссертационное исследование Л.В. Колоцей соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156. Диссертационное исследование выполнено при поддержке гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 01.06.2021 № 214 (сроки выполнения: 01.06.2021 – 31.05.2022).

Новизна полученных Колоцей Л.В. результатов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и состоит в том, что:

- впервые на достаточном клиническом материале у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT установлено пороговое значение индекса кардиоэлектрофизиологического баланса – более 5,81, увеличивающее риск развития полиморфной ЖТ с отношением шансов 7,29 (95% ДИ 4,24–11,53);

- впервые установлено, что у мужчин с лекарственно-индуцированным СУИ QT и полиморфной ЖТ уровень тестостерона ниже, чем без ЖТ, а у женщин уровень эстрадиола выше с СУИ QT, чем без его наличия, а также установлено прогностическое значение уровней половых гормонов для развития неустойчивой полиморфной ЖТ при лекарственно-индуцированном СУИ QT;

- в ходе выполнения исследования получены доказательства взаимосвязи уровней нейрональной синтазы оксида азота и её адаптерного протеина с развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса;

- определены генотипические особенности пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца и установлено значение присутствия генотипа TT, аллели T полиморфизма C786T гена NOS3 и аллели A полиморфизма гена NOS1 для развития лекарственно-индуцированного СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса;

- разработан оригинальный метод оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса, основанный на определении дисперсии интервала QT, индекса кардиоэлектрофизиологического баланса и уровня магния сыворотки крови.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, для решения которых логично построен дизайн работы. Обследование 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса, а также группа контроля – 40 пациентов с ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца и опыта приема антиаритмических препаратов – достаточный материал для формирования групп и достоверности выводов. В работе использованы современные методы инструментальной (ЭКГ, холтер-ЭКГ), лабораторной (ионограмма, уровни половых гормонов) диагностики, метод иммуноферментного анализа (нейрональная NO-синтаза (NOS1) и её

адаптерный протеин (NOS1AP)) и молекулярно-генетической диагностики (определение полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) методом полимеразной цепной реакции).

Статистическая обработка материала выполнена лицензионной программой «Statistica 10.0» и «RStudio 1.0.143». Статистический анализ проведен с использованием современных методов статистической обработки.

Выводы логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соотносятся с основными научными положениями и основаны на достаточном объёме клинического материала. Результаты полученных исследований и разработанные на их основании практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в заключительных выводах

Таким образом, диссертационную работу Л.В.Колоцей следует считать завершённым научно-обоснованным квалификационным исследованием.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость диссертационной работы Колоцей Людмилы Владимировны состоит в том, что автором на основе комплексного клинко-инструментального, лабораторного и генетического исследования получены новые научные результаты, позволяющие углубить представления о механизмах развития лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса на основе изучения роли электрокардиографических показателей, половых гормонов, субстратов системы синтеза оксида азота, находящихся под генетическим контролем, создать основу для усовершенствования технологий стратификации риска и профилактики осложнений у данной категории пациентов.

Суммируя данные о новизне результатов, научных положений диссертации, выносимых на защиту, следует отметить, что результаты некоторых разделов исследования получены впервые в Республике Беларусь и СНГ и включают: количественную оценку индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, уровней NOS1 и NOS1AP, определение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров C786T гена NOS3 и G84A гена NOS1, имеющих неблагоприятное прогностическое значение для развития лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT и ассоциированной с ним неустойчивой полиморфной ЖТ.

Практическая значимость заключается в том, что с целью реализации концепции персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии разработана модель оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT, основанная на определении индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, дисперсии интервала QT и уровня магния сыворотки крови с чувствительностью – 88,24%, специфичностью – 90,00%.

По результатам проведенного исследования оформлена инструкция по применению «Метод оценки риска развития желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса», регистрационный № 052-0522 от 24.11.2022.

Предложенный Колоцей Л.В. метод показал высокую точность, чувствительность и специфичность, легко воспроизводим в рутинной клинической практике и может быть широко использован в амбулаторно-поликлинических и стационарных организациях здравоохранения, что подтверждено 10 актами внедрения в работу кардиологических отделений учреждений здравоохранения г. Гродно, а также в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Социальная значимость исследования состоит в уменьшении количества сердечно-сосудистых событий (пароксизмы ЖТ, фибрилляция желудочков) и случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса. Экономический эффект основан на прогнозируемом снижении суммарных финансовых затрат в случае внедрения разработанного метода оценки риска развития ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса в клиническую практику.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Основные положения диссертации отражены в 45 печатных работах: 11 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований общим объемом 9,49 авторских листа, 33 статьях и тезисах в сборниках научных трудов, материалах международных и республиканских конференций, конгрессов (общий объем – 5,13 авторских листа). Соискателем подготовлена 1 инструкция по применению «Метод оценки риска развития желудочковой

тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса», регистрационный № 052-0522, утвержденная в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 24.11.2022.

Результаты диссертационного исследования апробированы на международных конгрессах и съездах, а также на республиканских научно-практических конференциях и форумах.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата, утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 181 странице компьютерного текста. Имеет традиционное строение, включающее перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, четыре главы с изложением собственных результатов исследований, заключение, список использованных источников и приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 34 рисунками, содержит 62 таблицы общим объемом 48 страниц. Библиографический список включает 207 использованных источников (из них на русском языке – 43, на иностранном языке – 164) и 45 публикаций диссертанта, общим объемом 24 страницы. Приложения занимают 11 страниц.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации, выводы.

### **Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант**

Диссертационное исследование Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, которая выполнена на высоком методическом и научном уровне, имеет практическое значение, так как решает важную задачу в области кардиологии и аритмологии, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Данные о личном вкладе соискателя при выполнении диссертационного исследования, список научных работ по теме диссертации, апробация результатов исследования на научных конференциях, конгрессах, съездах и форумах, уровень теоретической подготовки, владение современными методами исследования и методами статистической обработки данных, способность к правильной интерпретации полученных результатов, владение логикой научного поиска свидетельствуют о соответствии автора диссертации требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании изучения диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя полагаю, что диссертация Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, содержит новые научно обоснованные результаты и имеет важное практическое значение.

С позиций актуальности, научной новизны, доказательности и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 № 190) а ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- установление конкретных электрокардиографических показателей, характеризующих процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца для развития лекарственного-индуцированного СУИ QT (интервалы QTc, JТс и их дисперсия, QT/QRS, QTc/QRS, угол QRS-T) и определение порогового значения индекса кардиоэлектрофизиологического баланса - более 5,81, увеличивающего шанс развития полиморфной ЖТ в 7,29 раза;

- установление новых эффектов субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональной синтазы оксида азота и её адаптерного протеина), способствующих развитию лекарственно-индуцированного СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса и доказательство прогностического значения уровней  $NOS1 \leq 1,84$  мкг/л и  $NOS1AP \leq 430$  нг/л для развития неустойчивой полиморфной ЖТ;

- определение прогностического значения уровней половых гормонов (эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин) для развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса;

- установление особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизмов C786T гена NOS3 и G84A гена NOS1 у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT;

- выявление более низких уровней NOS1 и ее адаптерного протеина при генотипе AA полиморфизма G84A гена NOS1 у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса;

- доказательство генетической предрасположенности к развитию неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, при применении антиаритмических препаратов III класса при генотипе TT и носительстве аллели T полиморфизма C786T гена NOS3.

- разработку и внедрение оригинального метода оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении антиаритмических препаратов III класса.

Выражаю согласие на размещение моего отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой общей врачебной  
практики и поликлинической терапии  
учреждения образования  
«Гродненский государственный  
медицинский университет»

Подпись \_\_\_\_\_ заверяю  
Старший инспектор по кадрам отдела кадров  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»  
Ю.С.Моргис  
2023 г.

Л.В.Якубова