

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор

государственного учреждения образования

«Белорусская медицинская академия

последипломного образования»

к.м.н., доцент

А.В.Платонов

«06» марта 2023 г.



ОТЗЫВ

ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного учреждения образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

о научно-практической значимости диссертации

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,

отрасли – медицинские науки

В соответствии с п. 42 главы 6 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), п.п. 38, 44 45 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2), на основании решения Совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (далее – УО «ГрГМУ»), в соответствии с приказом первого проректора государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (далее – ГУО «БелМАПО») от 21.02.2023 №52 3 марта 2023 года проведено научное собрание сотрудников кафедр кардиологии и ревматологии, терапии, клинической фармакологии и фармакотерапии, общей врачебной практики с курсом гериатрии, функциональной диагностики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (протокол № 3 от 03.03.2023) по обсуждению диссертационной работы Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса».

Председатель научного собрания: Тябут Тамара Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО».

Эксперт по диссертации: Рачок Светлана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО».

Секретарь научного собрания: Руденко Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО».

Заседание научного собрания состоялось 3 марта 2023 года (начало – в 10⁰⁰) на базе кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО» в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г.Минска по адресу: пр. Независимости, 64.

На заседании присутствовало 15 человек, из них 3 доктора медицинских наук, 9 кандидатов медицинских наук.

На научном собрании представлен доклад Колоцей Л.В., содержащий основные результаты диссертационного исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы.

Выступила эксперт по диссертации Рачок Светлана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО», в докладе которой отражены следующие разделы:

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертационная работа Колоцей Л.В. «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.05 - кардиология, отрасли - медицинские науки.

Соискателем выполнен анализ данных, полученных в ходе обследования 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты (ААП) III класса (амиодарон или соталол), а также 40 пациентов с ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца и приема ААП III класса. Среди них у 64 пациентов отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне приема ААП III класса, у 17 – зарегистрированы эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT).

Предметом исследования были клинико-фармакологические особенности, электрокардиографические показатели, показатели электролитного обмена (значения уровней магния, калия, кальция сыворотки крови), значения уровней половых гормонов (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) и субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональная NO-синтаза (NOS1) и её адаптерный протеин (NOS1AP)), полиморфизмы G84A гена NOS1 и C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3)) включенных в исследование пациентов, что соответствует специальности 14 01 05 - кардиология (пункт 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).

Диссертационная работа выполнена в УО «ГрГМУ» под научным руководством член-корреспондента НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора, профессора 1-й кафедры внутренних болезней университета Снежицкого Виктора Александровича.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой значимости полученных результатов.

Тема диссертационной работы Колодей Л.В. 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 УО «ГрГМУ» от 01.06.2021 № 214 (сроки выполнения: 01.06.2021 – 31.05.2022).

Соискателем самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск по теме диссертационного исследования, разработана индивидуальная карта пациента, сформированы группы наблюдения, проведена клиническая работа с пациентами. Самостоятельно проведены электрокардиография и холтеровское мониторирование ЭКГ с последующей интерпретацией полученных данных. Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ» проведены иммуноферментный анализ и молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции. Сформирована электронная база данных пациентов, осуществлена обработка исследовательских данных с помощью современных методов статистического анализа.

По материалам диссертации опубликованы 45 печатных работ общим объемом 14,72 авторского листа, в том числе 11 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 9,49 авторского листа (1 – единолично, 1,01 авторского листа), 13 статей и 20 тезисов в сборниках научных трудов и материалах международных и республиканских научно-практических конференций объемом 5,13 авторского листа, 1 инструкция по применению

Результаты научных исследований доложены на II съезде Евразийской Аритмологической Ассоциации и VIII съезде кардиологов, кардиохирургов и рентгенэдоваскулярных хирургов Республики Беларусь (Минск, 2021); V Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022); Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022); XII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022); V Международном конгрессе, посвященном А. Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии» (Казань, 2022); XIV Конгрессе кардиологов Республики Казахстан с международным участием «Кардиологи встречаются вновь. Вспомним старое, обсудим новое» (Алматы, 2022); Республиканском кардиологическом форуме с международным участием «РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений» (Минск, 2022); Евразийском конгрессе

внутренней медицины 2022 (Москва, 2022); Международном молодежном форуме «Неделя науки – 2021» (Ставрополь, 2021); VI Дальневосточном медицинском молодежном форуме с международным участием (Хабаровск, 2022); Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2022); 11-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2022); Итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2022); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Фокус на коморбидность в период пандемии инфекции COVID-19» (Гродно, 2022).

Личный вклад соискателя в выполнении диссертационного исследования оценивается в 85%.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Полученные результаты исследования имеют высокую научно-практическую значимость. Диссертантом впервые продемонстрировано прогностическое значение индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, отражающего соотношение между процессами деполяризации и реполяризации желудочков сердца для прогнозирования развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Выявлена связь между содержанием половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин) в разных возрастных группах и риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса.

Впервые установлена связь развития лекарственно-индуцированного СУИ QT с низким уровнем субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональная синтаза оксида азота и ее адаптерный протеин) в плазме крови.

Диссертант углубила представления о вкладе генетических факторов в детерминацию патогенеза лекарственно-индуцированного СУИ QT, доказав, что носительство аллели А полиморфизма G84A гена NOS1, а также генотипа TT и аллели Т полиморфизма C786T гена NOS3 ассоциировано с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса.

Предложена модель оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении ААП III класса, основанная на определении дисперсии интервала QT, индекса кардиоэлектрофизиологического баланса и уровня магния сыворотки крови.

Практическая значимость результатов исследования

Практическая значимость заключается в том, что автором разработана модель оценки риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, реализованная в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе в сети Интернет и доступного к использованию любым врачом на всех этапах обследования пациентов с нарушениями ритма сердца.

Все показатели, необходимые для выполнения расчета доступны из результатов ЭКГ и биохимического анализа крови, которые проводятся всем пациентам с нарушениями ритма сердца как в стационарных условиях, так и амбулаторно. Следовательно, расчет индекса не требует дополнительных исследований и дополнительных затрат, что позволяет широко использовать его в реальной клинической практике

По результатам проведенного исследования разработана 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.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и УЗ «Городская клиническая больница № 3 г.Гродно», а также в учебный процесс УО «ГрГМУ», что подтверждено 10 актами о внедрении.

Экономическая и социальная значимость исследования заключается в реализации концепции персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии в клинической практике, что позволит дифференцированно применять те или иные схемы терапии, исходя из молекулярно-генетических особенностей пациентов с учетом риска удлинения интервала QT и возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий

Замечания по диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности.

Вышеуказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую значимость работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Научная квалификация Колоцей Л.В. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата медицинских наук.

Представленная диссертационная работа обладает всеми признаками актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости, которые соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Выполненная диссертационная работа является завершённым научно-квалификационным трудом, который выполнен автором самостоятельно и содержит новые обоснованные результаты, обеспечивающие решение важной прикладной задачи – создание прогностической модели риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT. Основные положения, выносимые на защиту, имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в отечественных и зарубежных научных изданиях.

Доклад диссертанта, её квалифицированные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют о научной зрелости, умении формулировать и обосновывать обсуждаемые научные факты и положения.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической подготовки, большой личный вклад соискателя в выполненную работу, владение современными статистическими, инструментальными

и лабораторными методами исследований, способность правильно интерпретировать полученные данные, внедрение в практическое здравоохранение нового метода, разработанного на основе полученных научных результатов, свидетельствуют о высокой научной квалификации Колоцей Людмилы Владимировны и подтверждают её соответствие учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заключение.

На основании проведенной экспертизы можно заключить, что диссертационная работа Колоцей Л.В. «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, – это самостоятельное, законченное квалификационное научное исследование. По своей новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно 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). Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (отрасли – медицинские науки) может быть присуждена за:

1. доказательство значимости электрокардиографических показателей, характеризующих баланс между деполяризацией и реполяризацией миокарда желудочков сердца, для прогнозирования риска развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса;
2. выявление пороговых значений уровней половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин) в различных возрастных группах, определяющих риск развития проаритмического эффекта у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса;
3. впервые полученные доказательства связи уровней нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина с риском развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT у пациентов, принимающих антиаритмических препаратов III класса и выявление их пороговых значений для прогнозирования проаритмического эффекта, индуцированного антиаритмических препаратов III класса;
4. впервые полученные данные об особенностях распределения аллелей и генотипов полиморфизма G84A гена NOS1 и полиморфизма C786T гена NOS3 у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмических препаратов III класса, а также установление их связи с риском развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT;
5. разработку модели и создание на ее основе метода оценки риска развития проаритмического эффекта (желудочковых тахиаритмий) у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса.

Отзыв на диссертационную работу Колоцей Л.В. «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом и утвержденного на научном межкафедральном собрании сотрудников кафедр: кардиологии и ревматологии, терапии, клинической фармакологии и фармакотерапии, общей врачебной практики с курсом гериатрии, функциональной диагностики, состоявшемся 3 марта 2023 года на основании приказа первого проректора государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» от 21.02.2023 № 52, протокол собрания № 3 от 03.03.2023.

На научном собрании присутствовало 15 человек, в том числе 12 человек, имеющих ученую степень, из них: докторов медицинских наук – 3; кандидатов медицинских наук – 9.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Результаты голосования: «за» – 12 человек,
«против» – нет,
«воздержались» – нет

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

Председатель научного собрания,
профессор кафедры кардиологии и ревматологии
ГУО «БелМАПО»,
доктор медицинских наук, профессор

Эксперт,
доцент кафедры кардиологии и ревматологии
ГУО «БелМАПО»,
кандидат медицинских наук, доцент

Секретарь научного собрания,
доцент кафедры кардиологии и ревматологии
ГУО «БелМАПО»,
кандидат медицинских наук, доцент

Личная подпись **Т.Д.Тябут**
УДОСТОВЕРЯЕТСЯ
Специалист
по кадрам БелМАПО
(подпись)
Ф.И.О.

Личная подпись **С.М.Рачок**
УДОСТОВЕРЯЕТСЯ
Специалист
по кадрам БелМАПО
(подпись)
Ф.И.О.

Личная подпись **Е.В.Руденко**
УДОСТОВЕРЯЕТСЯ
Специалист
по кадрам БелМАПО
(подпись)
Ф.И.О.