

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента на диссертацию**

**Василенко Павла Владимировича «Эпидемиологические и генетические аспекты внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 — внутренние болезни**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Заболевания органов кровообращения в настоящее время находятся на одной из лидирующих позиций по смертности и инвалидизации трудоспособного населения как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на большие достижения во всех областях медицинской науки, к сегодняшнему дню имеется большое количество «темных пятен», которые требуют более детального изучения и разработки новых подходов к профилактике и лечению болезней сердечно-сосудистой системы, являющихся не только актуальной медицинской, но и социальной и экономической проблемой.

Актуальность проблемы внезапной сердечной смерти в срезе заболеваний органов кровообращения не вызывает сомнения, поскольку большое число людей умирает именно внезапно, зачастую не имея каких-либо явных симптомов заболевания. Такая ситуация характерна не только для России, но и для большинства зарубежных стран. Единых статистических данных о количестве умерших по механизму внезапной смерти в нашей стране, как и во всем мире, не существует. Сведения о количестве умерших внезапно, нозологической структуре, распространенности, возрастных, половых, территориальных особенностях в настоящее время достаточно скудные и ограничиваются в основном локальными небольшими исследованиями, результаты которых лишь отчасти можно переносить на популяцию всей страны.

Сегодня на современном уровне идет обсуждение возможных генетических предикторов данного состояния. Как известно, генотип реализуется в фенотип чаще всего под воздействием других факторов, в качестве которых могут выступать климатические, географические особенности региона исследования, особенности питания людей, воздействие алкогольного фактора, курения и др.

Вследствие этого, изучение распространенности полиморфизмов различных генетических вариантов в различных популяциях имеет большую актуальность, поскольку такие исследования с каждым разом пополняют банк современных данных в этой области исследования новой информацией.

Таким образом, актуальность выполненной диссертационной работы является неоспоримой, а исследования в области эпидемиологии внезапной сердечной смерти в отдельно взятом регионе вносит свой вклад в мировую статистику и позволит более целостно смотреть на эту проблему для разработки стратегии профилактики неблагоприятных исходов.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе**

Эпидемиологические исследования, изучающие внезапную сердечную смерть в нашей стране, на сегодняшний день проведены лишь в некоторых регионах. В Забайкальском крае настоящее исследование также проведено впервые. Исследование выявило особенности внезапной сердечной смерти в регионе, нозологическую, половую и возрастную структуру. Автором предложен и сформирован регистр внезапной сердечной смерти ЗОДИАК (регистр внеЗапнОй внегоспитальной серДечной смертности населенИя забАйкальского Края). В работе показана значительная роль алкогольного фактора в развитие внезапной сердечной смерти у изучаемой популяции людей. Автор впервые на территории Забайкальского края исследовал распространенность генетических полиморфизмов генов *rs10798 KCNQ1*, *rs3010396 CASQ2*, *rs20455 KIF6*, *rs2298566 SNX19*, *rs12143842 NOS1AP* и их ассоциацию с внезапной сердечной смертью. В ходе исследования разработана и предложена модель, включающая в себя полиморфизм гена *rs3010396* гена *CASQ2* в сочетании с другими факторами (масса тела, алкогольный фактор, пол и возраст), которая продемонстрировала высокую достоверность для определения риска внезапной сердечной смерти.

### **Значимость полученных данных.**

Автором проведена работа, отражающая эпидемиологические аспекты внезапной сердечной смерти, изучена генетическая распространенность полиморфизмов генов rs10798 *KCNQ1*, rs3010396 *CASQ2*, rs20455 *KIF6*, rs2298566 *SNX19*, rs12143842 *NOS1AP*, некоторые из которых показали свою ассоциацию с внезапной сердечной смертью в Забайкальском крае. Полученные данные расширяют представление о распространенности изучаемой проблемы и помогут сконцентрировать внимание именно на слабых местах для разработки профилактических мероприятий.

Предложена прогностическая модель в виде программы для ЭВМ, которая позволит стратифицировать пациентов по степени риска внезапной сердечной смерти и обеспечить индивидуализированный подход к профилактике смертельных исходов. Сформулированные в диссертации положения и практические рекомендации включены в работу кардиологического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, используются в учебном процессе на терапевтических кафедрах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования, их достоверность**

В данной диссертационной работе корректно сформулированы цели и задачи исследования, аргументированы положения и выводы, которые логично вытекают из результатов исследования и отражают поставленные диссертантом задачи. Проведен анализ достаточного количества клинического материала для получения достоверных результатов. В работе применялись современные и информативные методы исследования с последующей тщательной статистической обработкой. Проведенная статистическая обработка материала осуществлена при помощи современных математических аналитических программ.

Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике. Работа апробирована на конференциях разного уровня.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных трудов: 3 - журнальные статьи, в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов кандидатских диссертаций, 2 статьи из которых входят в базу цитирования SCOPUS, получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Объем рукописи соответствует требованиям к научно-исследовательским работам.

Автореферат оформлен согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии и содержит в полном объеме основные положения диссертационного исследования.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Василенко П.В. оформлена в классическом стиле, на высоком методическом уровне. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждений полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, который включает 109 русскоязычных трудов и 114 зарубежных, 25 таблиц и 28 рисунков.

Введение написано согласно требованиям и содержит все необходимые разделы. Автор достаточно обосновывает актуальность исследования, степень разработанности темы и четко формулирует цели и задачи.

Литературный обзор представлен полно с охватом современных аспектов изучаемой тематики и различных суждений и мнений по изучаемому вопросу. Диссертантом выделены нерешенные проблемы, из чего следует поставленная цель исследования. В главе материалы и методы исследования подробно описаны применяемые методы и дизайн исследования, характеристика групп, критерии включения и исключения, методы статистической обработки.

В главе, включающей собственные исследования, содержится подробное описание полученных в работе данных. Подробно описано эпидемиологическое исследование, которое раскрывает распространенность внезапной сердечной смерти среди населения Забайкальского края, включает нозологическую структуру, возрастные и половые отличия. В работе определенным образом сделан акцент на роли алкогольного фактора в развитие внезапной сердечной смерти. Глава включает

в себя исследование генетических полиморфизмов rs10798 *KCNQ1*, rs3010396 *CASQ2*, rs20455 *KIF6*, rs2298566 *SNX19*, rs12143842 *NOS1AP* и исследование по их ассоциации с внезапной сердечной смертью в изучаемом регионе.

Следующая глава посвящена прогнозированию внезапной сердечной смерти. Она описывает разработанную прогностическую модель, которая включает в себя однонуклеотидный полиморфизм гена rs3010396 *CASQ2*, а также вес исследуемого, его пол и возраст, и учитывает алкогольный фактор. В этой главе автор подробно описывает роль каждого из включенных в модель фактора и их суммарную роль на прогнозирование смертельного исхода. Разработанная модель для удобства применения на практике предложена в виде программы для ЭВМ.

Глава 5 посвящена обсуждению полученных и литературных данных, содержит глубокий анализ собственных данных и выводов в сопоставлении с исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Следующая глава содержит выводы, представляющие основные результаты исследования.

Практические рекомендации содержат высокую ценность для практикующих врачей и соответствующим образом помогают стратифицировать пациентов по риску внезапной сердечной смерти.

Принципиальных замечаний по работе нет. Необходимо отметить ряд стилистических огрехов, опечаток.

Оценивая положительно диссертационную работу Василенко П.В., хочу остановиться на вопросам на которые хотел бы получить ответ в рамках дискуссии:

1. Как определялась причина смерти пациентов, у которых по данным токсикологического исследования наблюдалось наличие в крови/моче значимых концентраций этанола? Что использовалось для выбора основной причины смерти – критерии внезапной сердечной смерти или судебно-медицинские критерии смерти от отравления?
2. Доступно ли определение однонуклеотидного полиморфизма гена rs3010396 *CASQ2*, входящего в состав модели, в реальной клинической практике?
3. Как видит автор перспективы определения генетических полиморфизмов в практическом здравоохранении?

4. Может ли предложенная программа ЭВМ использоваться в качестве программы помощи в принятии практических решений?

### **Заключение**

Диссертация Василенко Павла Владимировича «Эпидемиологические и генетические аспекты внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной задачи по определению эпидемиологических и генетических аспектов внезапной сердечной смерти в популяции населения Забайкальского края. По актуальности, научной новизне, полноте изложения и обосновании выводов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842(в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г.), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационное исследование соответствует п.1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п.5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18 – внутренние болезни, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - «внутренние болезни».

Ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор  
медицинских наук, доцент



Жиров Игорь Витальевич

*подпись*

Подпись доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника  
отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор  
медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

*подпись*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я  
Черепковская, 15А. Тел.: +7 (495) 414-60-58.  
e-mail: izhirov@mail.ru

«22» февраля 2022 г.