

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.12-008.318-02:615.222.06]:612.172.4:577.21

**КОЛОЦЕЙ**  
**Людмила Владимировна**

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНДРОМА  
УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ПРИМЕНЕНИИ  
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно 2023

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Снежицкий Виктор Александрович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент НАН Беларуси, профессор  
1-й кафедры внутренних болезней учреждения  
образования «Гродненский государственный  
медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Якубова Людмила Валерьевна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой общей врачебной  
практики и поликлинической терапии  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»

**Комиссарова Светлана Михайловна,**  
доктор медицинских наук, доцент, главный  
научный сотрудник лаборатории хронической  
сердечной недостаточности государственного  
учреждения «Республиканский научно-  
практический центр «Кардиология»

**Оппонирующая  
организация:** государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

Защита диссертации состоится 17 марта 2023 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 16 февраля 2023 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

## **ВВЕДЕНИЕ**

Частота назначения антиаритмических препаратов (ААП) во всем мире неуклонно увеличивается. Объем мирового рынка ААП в 2019 году составил 796,8 млн долларов США, а в течение 2020–2021 гг., учитывая беспрецедентное влияние пандемии инфекции COVID-19, данные цифры возросли еще на 12,9% и приближаются к 900 млн долларов США [Markman T. et al., 2021]. Третья часть данного объема приходится на ААП III класса, назначение которых в 1–5% случаев связано с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), который в 1,5–4,8% случаев осложняется развитием полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) [Шляхто А. В. и соавт., 2019; Остроумова О. Д. и соавт., 2020].

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT остается сложной, но крайне актуальной задачей. На сегодняшний день не выявлено всеобъемлющего, легко измеряемого и широкодоступного электрокардиографического показателя, обладающего достаточно высокой способностью прогнозировать развитие СУИ QT и ассоциированных с ним желудочковых нарушений ритма [Tse G. et al., 2018]. Роль молекулярно-генетического компонента в механизме возникновения лекарственно-индуцированного СУИ QT недостаточно глубоко изучена, а литературные данные противоречивы в оценке роли генетической вариабельности ионных транспортеров, а также метаболических систем организма, в том числе системы синтеза оксида азота [Schwartz P. J. et al., 2019].

В настоящее время существует ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT [Tisdale J. et al., 2013; Berger F. et al., 2017]. Однако ни одна из разработанных шкал не обладает достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности, чем и обусловлена актуальность исследования, направленного на создание комплексных математических моделей для оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и ассоциированной с ним полиморфной ЖТ и, следовательно, реализацию концепции персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Тема диссертационной работы 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 на базе 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Новые предикторы риска возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с медикаментозно обусловленным синдромом удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии», утвержденного приказом ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 01.06.2021 № 214 (сроки выполнения: 01.06.2021 – 31.05.2022).

### **Цель, задачи, объект и предмет исследования**

**Цель исследования:** разработать критерии стратификации риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса путем выявления электрокардиографических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

### **Задачи исследования:**

1. Установить особенности электрокардиографических показателей, характеризующих процессы реполяризации и деполяризации миокарда при применении антиаритмических препаратов III класса; выявить электрокардиографические предикторы развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и ассоциированной с ним неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии.

2. Определить уровни половых гормонов (тестостерона, эстрадиола, прогестерона) в исследуемых группах пациентов в зависимости от возраста, установить их взаимосвязь с электрокардиографическими показателями и развитием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии.

3. Оценить показатели электролитного баланса в исследуемых группах пациентов и установить взаимосвязь дефицита электролитов сыворотки крови с развитием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии.

4. Определить уровни нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина в исследуемых группах, установить их взаимосвязь с электрокардиографическими показателями, а также с полиморфизмом G84A гена нейрональной синтазы оксида азота.

5. Оценить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота и полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота в исследуемых группах пациентов,

выявить их связь с развитием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса.

6. Разработать модель оценки риска развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса.

**Объект исследования:** пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающие ААП III класса (амиодарон или соталол); пациенты с ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца и приема ААП III класса.

**Предмет исследования:** электрокардиографические показатели, показатели электролитного обмена, половые гормоны, система синтеза оксида азота, генетические полиморфизмы.

### **Научная новизна**

1. Определена прогностическая значимость индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS) для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса.

2. Установлено влияние уровней половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин) на риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса.

3. Выявлена связь низких уровней субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина) с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов, принимающих ААП III класса.

4. Впервые в селективной когорте населения Беларуси определены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса. Установлена ассоциация генотипов и аллелей данных полиморфизмов с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной ЖТ при применении ААП III класса.

5. 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.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса наряду с более высокими значениями показателей, характеризующих процесс реполяризации миокарда (продолжительность интервалов QTc и JTc и их дисперсия), отмечаются более высокие значения показателей, отражающих баланс между желудочковой реполяризацией и деполяризацией (величина пространственного угла QRS-T, значения индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS)) по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

2. У пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, выявлена связь между степенью удлинения интервала QT, возрастом и содержанием половых гормонов в сыворотке крови. Установлены более низкий уровень тестостерона у мужчин среднего и пожилого возраста с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT и более высокий уровень эстрадиола у женщин с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

3. У пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT, принимающих антиаритмические препараты III класса, имеет место снижение уровней нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина в плазме крови по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, ассоциированное с генотипом AA в полиморфном варианте G84A гена нейрональной синтазы оксида азота.

4. Носительство аллели A полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота, а также аллели T и генотипа TT полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота ассоциируется с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса. Установлена ассоциация аллели T и генотипа TT полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота с развитием неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении антиаритмических препаратов III класса.

5. Наиболее значимыми прогностическими факторами, ассоциированными с развитием неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса, являются женский пол, дисперсия интервала QT, индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и уровень магния сыворотки крови. При расчетном значении пороговой вероятности более 0,599 разработанное уравнение позволяет выявлять пациентов, имеющих риск развития полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, с чувствительностью 88,24%, специфичностью 90,00% и общей точностью 89,55%.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя член-корреспондента НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора В. А. Снежицкого (вклад диссертанта – 85%).

Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработана индивидуальная карта пациента, сформированы группы наблюдения, проведена клиническая работа с пациентами. Самостоятельно выполнены электрокардиография (ЭКГ) и холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с последующей интерпретацией полученных данных. Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» проведены иммуноферментный анализ и молекулярно-генетическое исследование. Сформирована электронная база данных пациентов, осуществлена обработка исследовательских данных с помощью методов статистического анализа.

По материалам диссертационного исследования опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах [1–11] и сборниках материалов конференций [12–24], тезисы докладов [25–44].

В публикациях отражена клинико-фармакологическая характеристика пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса [4, 20, 25], вклад диссертанта – 85%. Определены показатели ЭКГ [5, 10, 12–14, 22, 26, 27, 31, 32] и ХМ-ЭКГ [40, 44] у обследуемых лиц, вклад диссертанта – 85%; выявлены электрокардиографические предикторы развития неустойчивой лекарственно-индуцированной полиморфной ЖТ [10, 24, 37], вклад диссертанта – 80%.

Установлены уровни магния [8, 28, 34, 39], половых гормонов [9, 11, 21, 41] в сыворотке крови и субстратов системы синтеза оксида азота – нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной синтазы оксида азота (NOS1AP) в плазме крови [6, 23, 43], вклад диссертанта – 80%. Доказана связь СУИ QT с уровнем содержания тестостерона и эстрадиола в разных возрастных группах пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT [9, 11, 41, 42]; установлена взаимосвязь между уровнями NOS1 и NOS1AP плазмы крови и развитием полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT [6, 30, 43], вклад диссертанта – 80%.

Выявлены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3 у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимавших ААП III класса [1–3, 15–17, 29, 33]; установлена ассоциация генотипов и аллелей данных полиморфизмов с показателями ЭКГ [2, 3] и развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT [17, 29, 33], вклад диссертанта – 80%.

Разработана шкала оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема ААП III класса [19, 35, 38], вклад диссертанта – 80%; а также модель оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса [7, 18, 36, 45], вклад диссертанта – 80%.

Совместно с научным руководителем по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [45], вклад диссертанта – 85%.

Личный вклад соискателя в выполнении диссертации – 85%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

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), лауреат I степени; Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), лауреат I степени; XII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), лауреат I степени; V Международном конгрессе, посвященном А. Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии» (Казань, 2022), лауреат I степени; 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), лауреат I степени; 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).

Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно», в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 10 актами внедрения.

### **Опубликованность результатов диссертации**

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.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 207 использованных источников (на русском языке – 43, на иностранном языке – 164), список публикаций соискателя ученой степени – 45 работ (24 страницы). Диссертационная работа иллюстрирована 34 рисунками (15 страниц), содержит 62 таблицы (33 страницы), включает 3 приложения (11 страниц). Полный объем диссертации – 181 страница компьютерного текста.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 150 пациентов с ИБС и/или АГ, обследованных в стационарных условиях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Основную группу составили 110 пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающие ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях стационара; контрольную – 40 пациентов с ИБС и/или АГ, без анамнеза нарушений ритма сердца и приема ААП III класса.

Все пациенты, принимающие ААП III класса, были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием ААП. Первую группу («СУИ QT») составили 64 пациента (37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст –  $57,2 \pm 9,4$  лет), у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема ААП III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 46 пациентов (19 (41,3%) женщин и 27 (58,7%) мужчин, средний возраст –  $56,1 \pm 9,2$  лет) без наличия лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc.

В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового ХМ-ЭКГ пациенты группы «СУИ QT» были разделены на две подгруппы: в подгруппу «ЖТ» вошли 17 (26,6%) пациентов с наличием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT; подгруппу «Без ЖТ» составили 47 (73,4%) пациентов без наличия эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ.

Критерии исключения из исследования: удлинение интервала QTc свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема ААП III класса; прием любых лекарственных средств, кроме ААП III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds»; прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации); генотипированный врожденный СУИ QT; недавний острый инфаркт миокарда (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); увеличение продолжительности комплекса QRS  $\geq 100$  мс; постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП); 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП; сахарный диабет 1 и 2 типа; декомпенсированная патология щитовидной железы; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/м<sup>2</sup>; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Клиническое обследование пациентов включало осмотр, сбор анамнеза жизни и заболевания, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела.

При проведении ЭКГ использовали 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-3» («Кардиан», РБ). Расчет интервала QTc осуществляли по формуле Bazett. Интервал QTc считали удлиненным при значении более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин. ЭКГ выполнялась пациентам исходно – до назначения ААП III класса, а затем во время приема антиаритмической терапии. Перед проведением исходного ЭКГ-исследования пациентам отменялись все ААП, в том числе бета-адреноблокаторы, с учетом периодов их полувыведения. Показатели электрической нестабильности миокарда определялись с помощью компьютерной программы для диагностики и прогнозирования жизненно опасных нарушений сердечного ритма «Интекард 7.3» («Кардиан», РБ).

ХМ-ЭКГ проводили с помощью системы «Кардиотехника-04-8» («Инкарт», РФ) для регистрации нарушений ритма и проводимости, возникающих на фоне приема ААП III класса, а также расчета среднесуточной продолжительности интервала QTc и его дисперсии.

Уровни тестостерона, эстрадиола и прогестерона определялись методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови. Порядок приготовления проб и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем («Диагностические системы», РФ). Определение уровней NOS1 и NOS1AP проводилось методом иммуноферментного анализа в плазме крови пациентов согласно инструкции изготовителя тест-систем («FineTest», Китай). Определение полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3 осуществлялось с помощью наборов реагентов производства «Литех» (РФ). Амплификация ДНК проводилась на амплификаторе «Rotor Gene-Q» (Германия) методом полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ осуществлен с использованием программ STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft Inc., лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q) и «RStudio 1.0.143» (версия языка «R» – 3.4.1). Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### **Основные результаты исследования**

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, функциональному классу хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA) ( $p > 0,05$ ). Между группами «СУИ QT» и «Без СУИ QT» не отмечалось достоверных различий в структуре выявленных нарушений ритма, продолжительности приема и среднесуточных дозировках принимаемых ААП III класса ( $p > 0,05$ ).

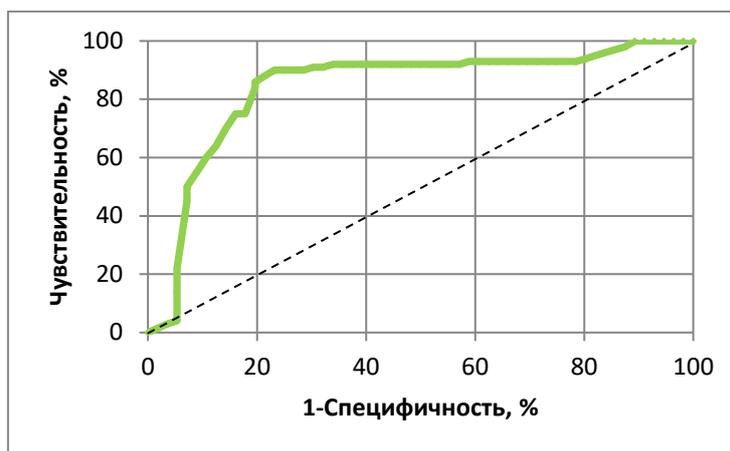
В группе «СУИ QT» амиодарон был назначен 42 (65,6%), соталол – 22 (34,4%) пациентам, что значимо не отличалось от группы «Без СУИ QT», 32 пациента (69,6%) которой получали амиодарон, 14 (30,4%) – соталол ( $p=0,724$ ). Общая продолжительность приема ААП III класса у пациентов с СУИ QT составила  $3,40 \pm 1,35$  суток, что значимо отличалось от пациентов без СУИ QT ( $7,82 \pm 1,60$  суток,  $p < 0,001$ ); это можно объяснить отменой ААП III класса при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ.

При анализе ЭКГ, записанных до начала приема пациентами ААП, между всеми группами не выявлено достоверных различий, за исключением большей продолжительности интервала JTc у пациентов группы «СУИ QT» (315,6 [302; 332] мс) по сравнению с пациентами группы «Без СУИ QT» (306,9 [292; 318] мс,  $p=0,041$ ).

При сопоставлении показателей ЭКГ на фоне приема ААП III класса установлено, что у пациентов группы «СУИ QT» по сравнению с пациентами группы «Без СУИ QT» отмечалась большая продолжительность интервалов QTc (484,2 [461; 497] мс и 411,9 [396; 427] мс,  $p < 0,001$ ) и JTc (399,0 [376; 417] мс и 321,1 [306; 337] мс,  $p < 0,001$ ), дисперсии интервала QT (70,1 [58; 81] мс и 60,9 [50; 72] мс,  $p=0,002$ ), индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (КЭБ) (5,73 [5,29; 6,25] мс и 4,76 [4,41; 5,08] мс,  $p < 0,001$ ) и скорректированного индекса КЭБ (5,74 [5,21; 6,21] мс и 4,56 [4,31; 4,84] мс,  $p < 0,001$ ).

По результатам 24-часового ХМ-ЭКГ у 17 пациентов группы «СУИ QT» были зарегистрированы эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода неустойчивой полиморфной ЖТ – 7353 [3250; 10861] мс, среднее количество эпизодов за сутки – 2,71 [1; 4], средняя ЧСС – 245 [215; 268] ударов в минуту. При сопоставлении показателей ЭКГ у пациентов подгрупп «ЖТ» и «Без ЖТ» установлено, что у пациентов с ЖТ отмечалась достоверно большая продолжительность интервалов QTc (509,7 [479; 542] мс и 474,4 [458; 488] мс,  $p=0,002$ ) и JTc (427,9 [395; 462] мс и 388,1 [372; 398] мс,  $p=0,001$ ), а также величины индекса КЭБ (6,26 [5,88; 6,86] мс и 5,54 [5,22; 5,65] мс,  $p < 0,001$ ) и скорректированного индекса КЭБ (6,24 [5,99; 6,55] мс и 5,54 [5,14; 5,78] мс,  $p < 0,001$ ).

При проведении однофакторного ROC-анализа выявлены пороговые значения ЭКГ-показателей, ассоциированные с развитием неустойчивой полиморфной ЖТ. Значение скорректированного индекса КЭБ  $\geq 5,81$  продемонстрировало самую высокую чувствительность (Se) – 94,1%, а также довольно высокую специфичность (Sp) – 84,9% и площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,901 (95% ДИ 0,8–1,0) (рисунок 1).



**Рисунок 1 – ROC-кривая вероятности развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT в зависимости от величины скорректированного индекса КЭБ**

У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT выявлен достоверно более низкий уровень магния сыворотки крови (0,81 [0,74; 0,89] ммоль/л) по сравнению с пациентами групп «Без СУИ QT» (0,93 [0,86; 1,0] ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и «Без ААП» (0,93 [0,86; 0,98] ммоль/л,  $p < 0,001$ ). При значении уровня магния  $\leq 0,811$  ммоль/л определяется высокая вероятность развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT (Se – 88,23%, Sp – 63,44%, AUC – 0,782 (95% ДИ 0,647–0,918),  $p = 0,003$ ).

У пациентов мужского пола с лекарственно-индуцированным СУИ QT выявлены более низкие значения тестостерона сыворотки крови в сравнении с пациентами без СУИ QT, в частности среднего (16,07 [11,69; 29,53] нмоль/л и 23,89 [17,32; 28,96] нмоль/л,  $p = 0,017$ ) и пожилого (13,53 [9,78; 23,19] нмоль/л и 22,40 [15,74; 26,18] нмоль/л,  $p = 0,01$ ) возраста согласно классификации ВОЗ. У пациентов подгруппы «ЖТ» содержание тестостерона значимо ниже (10,04 [8,55; 12,12] нмоль/л), чем подгруппы «Без ЖТ» (15,97 [11,69; 18,37] нмоль/л,  $p = 0,031$ ). При значении тестостерона  $\leq 13,43$  нмоль/мл определяется высокая вероятность развития полиморфной ЖТ на фоне приема ААП III класса (Se – 100%, Sp – 78,43%, AUC – 0,917 (95% ДИ 0,726–1,0),  $p < 0,001$ ).

У женщин с лекарственно-индуцированным СУИ QT, находящихся в репродуктивном периоде, содержание эстрадиола сыворотки крови достоверно выше, чем у пациенток группы «Без СУИ QT» (295,79 [245,64; 374,44] пмоль/л и 174,71 [118,11; 177,84] пмоль/л,  $p = 0,039$ ). Аналогичные различия отмечались и среди пациенток, находящихся в менопаузальном периоде: 188,10 [109,97; 214,82] пмоль/л в группе «СУИ QT» и 97,04 [79,49; 104,89] пмоль/л в группе «Без СУИ QT»,  $p = 0,033$ . При значении эстрадиола  $\geq 342,16$  пмоль/мл определяется высокая вероятность развития неустойчивой полиморфной ЖТ у женщин в репродуктивном и менопаузальном периоде (Se – 71,43%, Sp – 100%, AUC – 0,825 (95% ДИ 0,620–1,0),  $p = 0,026$ ).

У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT наблюдались достоверно более низкие уровни NOS1 (1,77 [1,40; 1,99] мкг/л) по сравнению с пациентами без СУИ QT (2,21 [1,69; 2,54] мкг/л,  $p=0,008$ ). В группе «СУИ QT» установлены более низкие уровни NOS1AP (394 [267; 497] нг/л) по сравнению с группой «Без СУИ QT» (628 [413; 832] нг/л,  $p=0,001$ ). Уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови у пациентов подгрупп «ЖТ» и «Без ЖТ» также продемонстрировали статистически достоверные различия (таблица 1).

Таблица 1 – Уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови у пациентов подгрупп «ЖТ» и «Без ЖТ»

Параметр	Подгруппа «ЖТ» (n=17)	Подгруппа «Без ЖТ» (n=47)	p
NOS1, мкг/л	1,44 [1,22; 1,67]	1,88 [1,49; 2,06]	0,002
NOS1AP, нг/л	280 [218; 398]	435 [277; 583]	0,020

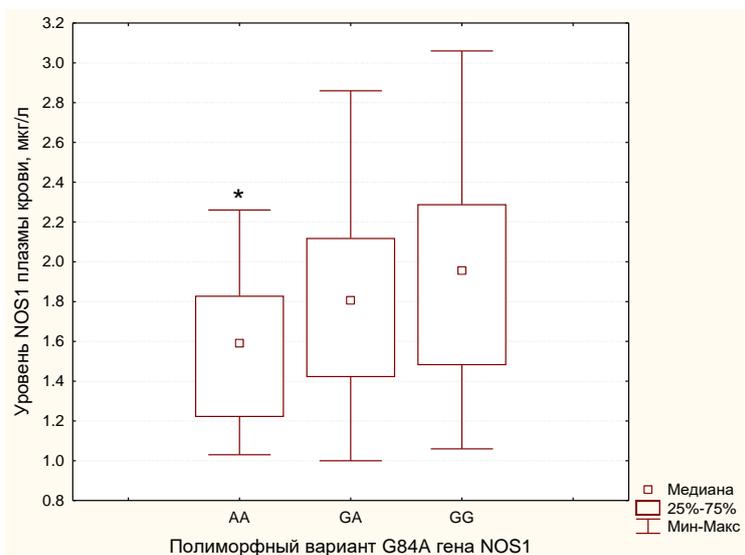
Уровень NOS1 плазмы крови  $\leq 1,84$  мкг/л ассоциирован с риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT (Se – 100%, Sp – 56,98% и AUC – 0,799 (95% ДИ 0,667–0,931),  $p=0,001$ ). Для NOS1AP пороговое значение развития неустойчивой полиморфной ЖТ составило  $\leq 430$  нг/л (Se – 94,11%, Sp – 54,94% и AUC – 0,762 (95% ДИ 0,624–0,901),  $p=0,001$ ).

У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась аллель T (67,11%) полиморфизма C786T гена NOS3 по сравнению с пациентами групп «Без СУИ QT» (47,3%,  $p=0,022$ ) и «Без ААП» (44,12%,  $p=0,039$ ). У пациентов с полиморфной ЖТ достоверно чаще встречалась аллель T (80%) данного полиморфизма по сравнению с пациентами без ЖТ (53,85%,  $p=0,03$ ); аналогичные статистические различия выявлены и для генотипа TT (70% и 32,31%,  $p=0,033$ ).

Присутствие аллели T полиморфизма C786T гена NOS3 в генотипе связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (OR=1,45, 95% ДИ 1,12–1,87,  $p=0,005$ ); аналогичная зависимость была продемонстрирована и для генотипа TT (OR=2,07, 95% ДИ 1,17–3,67,  $p=0,01$ ). Кроме того, наличие генотипа TT (OR=4,13, 95% ДИ 2,11–6,12,  $p<0,0001$ ) и аллели T (OR=1,48, 95% ДИ 1,13–1,94,  $p=0,004$ ) значимо ассоциировано с развитием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ.

У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась аллель A (42,39%) полиморфизма G84A гена NOS1 по сравнению с пациентами групп «Без СУИ QT» (21,67%,  $p=0,013$ ) и «Без ААП» (22%,  $p=0,015$ ). Присутствие аллели A полиморфизма G84A гена NOS1 в генотипе связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (OR=1,78, 95% ДИ 1,29–3,03,  $p=0,02$ ).

Пациенты с генотипом AA полиморфизма G84A гена NOS1 характеризуются достоверно более низкими уровнями NOS1 по сравнению с пациентами с генотипом GG (рисунок 2).



Примечание – \* – достоверные различия при сравнении с генотипом GG ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 2 – Уровни NOS1 плазмы крови в зависимости от генотипа пациентов по полиморфизму G84A гена NOS1**

С целью выбора оптимальной статистической модели риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса использована технология пошаговой прямой селекции лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом. В итоге отобрана модель логистической регрессии с бинарным откликом, включающая следующие предикторы: пол пациентов, дисперсию интервала QT, индекс КЭБ и уровень магния сыворотки крови. В ходе анализа рассчитано уравнение регрессии (1) для оценки влияния сочетания факторов на вероятность развития полиморфной ЖТ.

$$p = \frac{1}{1 + e^{0,8773 + 1,9467 \cdot X_1 + 0,079 \cdot X_2 + 3,3076 \cdot X_3 - 36,4926 \cdot X_4}} \quad (1)$$

где  $X_1$  – пол пациента (0 – мужской, 1 – женский);

$X_2$  – дисперсия интервала QT (мс);

$X_3$  – индекс КЭБ;

$X_4$  – уровень магния сыворотки крови (ммоль/л).

При значении  $p \geq 0,599$  принимается решение о наличии у пациента высокого риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT. Если  $p < 0,599$ , делается прогноз о низком риске развития неустойчивой полиморфной ЖТ у данного пациента.

При выбранном пороге отсечения чувствительность классификатора – 88,24%, специфичность – 90,00%, общая точность – 89,55%. Площадь под ROC-кривой составила 0,965 (0,949–1,0,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о высокой предсказательной способности модели.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса отмечаются более высокие значения показателей, характеризующих процесс реполяризации миокарда (продолжительность интервала QT ( $p < 0,001$ ), интервалов QTc и JTc ( $p < 0,001$ ) и их дисперсии ( $p = 0,002$ )), а также отражающих баланс между желудочковой реполяризацией и деполяризацией (величина пространственного угла QRS-T ( $p = 0,003$ ), значения индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ( $p < 0,001$ ) и скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ( $p < 0,001$ )) по сравнению с пациентами группы «Без СУИ QT».

У пациентов с неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардией на фоне лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT отмечались более высокие значения продолжительности интервалов QTc ( $p = 0,001$ ) и JTc ( $p = 0,001$ ), индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ( $p < 0,001$ ) и скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ( $p < 0,001$ ). Наиболее информативным электрокардиографическим предиктором полиморфной желудочковой тахикардии является значение скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса  $\geq 5,81$  (ОШ=7,29, 95% ДИ 4,24–11,53) [4, 5, 10, 12–14, 20, 22, 24–27, 31, 32, 37, 40, 44].

2. Пациенты с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса имеют достоверно более низкий уровень магния сыворотки крови по сравнению с пациентами остальных групп ( $p < 0,05$ ). У каждого четвертого пациента с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT и у каждого второго пациента с неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардией регистрируется гипомagneмия (менее 0,75 ммоль/л). Уровень магния сыворотки крови может служить предиктором развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (ОШ=3,01, 95% ДИ 1,76–5,15,  $p = 0,001$ ) и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ОШ=2,41, 95% ДИ 1,75–3,32,  $p < 0,001$ ) при применении антиаритмических препаратов III класса [8, 28, 34, 39].

3. Пациенты мужского пола, в частности среднего и пожилого возраста, с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса имеют достоверно более низкий уровень общего тестостерона сыворотки крови по сравнению с пациентами групп сравнения ( $p < 0,05$ ). Значение тестостерона  $\leq 13,43$  нмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические препараты III класса (ОШ=4,61, 95% ДИ 2,11–9,98,  $p=0,0001$ ) [11, 41].

4. У пациентов женского пола, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса содержание эстрадиола сыворотки крови было достоверно выше, чем у пациенток без синдрома удлиненного интервала QT ( $p < 0,05$ ); у женщин в периоде постменопаузы концентрации эстрадиола были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Значение эстрадиола  $\geq 342,16$  пмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у женщин в репродуктивном и менопаузальном периоде, принимающих антиаритмические препараты III класса (ОШ=10,0, 95% ДИ 2,48–21,24,  $p=0,026$ ) [9, 21, 42].

5. У пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса уровни содержания NOS1 и NOS1AP в плазме крови значимо ниже, чем в группах сравнения ( $p < 0,01$ ). Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между уровнями NOS1 и NOS1AP, а также продолжительностью интервалов QTc, JTc, величиной скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса. Пороговые уровни содержания NOS1  $\leq 1,84$  мкг/л (ОШ=5,81, 95% ДИ 1,39–24,17,  $p=0,02$ ) и NOS1AP  $\leq 430$  нг/л (ОШ=5,20, 95% ДИ 1,24–21,06,  $p=0,023$ ) имеют значение для прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT при применении антиаритмической терапии [6, 23, 30, 43].

6. Носительство аллели А ( $p=0,002$ ) полиморфизма G84A гена NOS1, а также аллели Т ( $p=0,005$ ) и генотипа ТТ ( $p=0,01$ ) полиморфизма С786Т гена NOS3 ассоциируется с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса. Носительство генотипа ТТ ( $p < 0,0001$ ) и аллели Т ( $p=0,004$ ) полиморфизма С786Т гена NOS3 связано с риском развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении антиаритмических препаратов III класса [1–3, 15–17, 29, 33, 35].

7. У пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT женский пол, дисперсия интервала QT, уровень магния и индекс кардиоэлектрофизиологического баланса определены как факторы, ассоциированные с развитием неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии. Разработано регрессионное уравнение, позволяющее выделить категорию пациентов с высоким риском развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Чувствительность метода составляет 88,24%, специфичность – 90,00%, площадь под ROC-кривой – 0,965 (0,949–1,0,  $p < 0,001$ ) [7, 18, 36, 45].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Определение содержания магния и субстратов системы синтеза оксида азота (NOS1 и NOS1AP) рекомендуется перед назначением антиаритмических препаратов III класса с целью оценки риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT [19, 38, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно и учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Приложения Б, В)].

2. Для оценки риска развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT, принимающих антиаритмические препараты III класса, рекомендуется использовать предложенную модель, основанную на определении индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, дисперсии интервала QT и уровня магния сыворотки крови. Возможность расчета реализована посредством онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе на веб-сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» ([http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/cafedry\\_1/science/metod/](http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/cafedry_1/science/metod/)) [45, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно и учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Приложения Б, В)].

3. С целью прогнозирования развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и ассоциированной с ним неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении антиаритмических препаратов III класса рекомендуется определение полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3 [2, 3].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците – новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 998–1009.

2. Колоцей Л. В. Ассоциация полиморфизма C786T гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 542–555.

3. Колоцей Л. В., Горчакова О. В., Снежицкий В. А. Значение полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота в развитии лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 596–608.

4. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Анализ фармакологической терапии у пациентов кардиологического стационара с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 55–61.

5. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Гендерные особенности электрокардиограммы у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 351–363.

6. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Клиническая значимость определения уровней нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина в плазме крови пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 163–175.

7. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В. Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 35–45.

8. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Прогностическое значение дефицита магния сыворотки крови у пациентов с нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 380–386.

9. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Прогностическое значение уровней половых гормонов у женщин с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 433–447.

10. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT // Вестн. аритмологии. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 30–40.

11. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А., Шулика В. Р. Уровень тестостерона сыворотки крови как предиктор лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические средства III класса // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 261–271.

### **Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций**

12. Колоцей Л. В. Анализ показателей желудочковой деполяризации у пациентов с медикаментозно обусловленным удлинением интервала QT // Неделя науки – 2021 : Материалы Междунар. молодежного форума, Ставрополь, 22–26 нояб. 2021 г. / Ставроп. гос. мед. ун-т ; отв. ред. А. А. Хрипунова. – Ставрополь, 2021. – С. 91–92.

13. Колоцей Л. В. Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса у пациентов с медикаментозно обусловленным удлинением интервала QT // Студенческая медицинская наука XXI века. VI Форум молодежных научных обществ : материалы XXI междунар. науч.-практ. кон. студентов и молодых ученых и VI Форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 27-28 окт. 2021 г.) / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2021. – С. 1237–1241.

14. Колоцей Л. В. Показатели реполяризации миокарда желудочков сердца и их взаимосвязи у пациентов с удлинением интервала QT на фоне антиаритмической терапии [Электронный ресурс] // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021 : сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 26 нояб. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Колоцей Л. В. Анализ роли полиморфизма C786T гена NOS3 в развитии лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [Электронный ресурс] // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 25 нояб. 2022 г. / [редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16. Колоцей Л. В. Анализ роли полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота в развитии лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT // Актуальные вопросы современной медицины : материалы VI Дальневост. мед. молодеж. форума, Хабаровск, 3–15 окт. 2022 г. : в 2 ч. / Дальневост. гос. мед. ун-т ; отв. ред. И. В. Толстенок. – Хабаровск, 2022. – Ч. 1. – С. 32–34.

17. Колоцей Л. В. Ассоциация полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота с развитием удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Актуальные аспекты медицинской деятельности в молодежной среде : материалы II заоч. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киров, 2 июля 2022 г. / Киров. гос. мед. ун-т. – Киров, 2022. – С. 55–59.

18. Колоцей Л. В. Метод оценки риска возникновения желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT // Актуальные вопросы современной медицины : материалы VI Дальневост. мед. молодеж. форума, Хабаровск, 3–15 окт. 2022 г. : [в 2 ч.] / Дальневост. гос. мед. ун-т ; отв. ред. И. В. Толстенок. – Хабаровск, 2022. – Ч. 1. – С. 30–32.

19. Колоцей Л. В. Новая шкала оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при приеме антиаритмических препаратов III класса // Актуальные аспекты медицинской деятельности в молодежной среде : материалы II заоч. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киров, 2 июля 2022 г. / Киров. гос. мед. ун-т. – Киров, 2022. – С. 128–133.

20. Колоцей Л. В. Особенности фармакологической терапии у пациентов с медикаментозно обусловленным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч. конф., посвящ. 87-летию Курск. гос. мед. ун-та (4 февр. 2022 г.) : в 2 т. / Курск. гос. мед. ун-т ; под ред. В. А. Лазаренко. – Курск, 2022. – Т. 1. – С. 296–300.

21. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Взаимосвязь уровней половых гормонов с развитием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. VII Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, 17–18 мая 2022 г. / Урал. гос. мед. ун-т, Науч. о-во молодых ученых и студентов ; редкол.: Я. Г. Божко (отв. ред.) [и др.]. – Екатеринбург, 2022. – С. 415–421.

22. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема амиодарона

и соталола // Вестн. Башк. гос. мед. ун-та : сетевое изд. – 2022. – Спец. вып. № 5 : Сборник материалов 87-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», 18–20 мая 2022 г. / под ред. К. В. Храмовой. – URL:<http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/4rt1rcaxr20w0oosck88ocgooccs4k> (дата обращения: 01.11.2022).

23. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А., Шулика В. Р. Адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы – новый предиктор лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» [Электронный ресурс] // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. Б. Вольф (отв. ред.), В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

24. Kalatsei L. V. Traditional and novel electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome // Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» ; XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» ; XXI семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», Томск, 28–29 апр. 2022 г. / Рос. акад. наук, Том. нац. исслед. мед. центр Рос. акад. наук, Науч.-исслед. ин-т кардиологии ; редкол.: Р. С. Карпов [и др.]. – Томск, 2022. – С. 201–204.

### Тезисы докладов

25. Колоцей Л. В. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с медикаментозно обусловленным синдромом удлиненного интервала QT [Электронный ресурс] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, Гродно, 29–30 апр. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Студен. науч. о-во, Совет молодых ученых ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

26. Колоцей Л. В. Оценка продолжительности интервала QT и его дисперсии у пациентов с медикаментозно обусловленным удлинением интервала QT на фоне антиаритмических препаратов III класса // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. тез. 75-й Всерос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвящ. 120-летию санитар.-

эпидемиол. службы г. Ярославля, Ярославль, 6–10 дек. 2021 г. / Ярослав. гос. мед. ун-т. – Ярославль, 2021. – С. 178–179.

27. Оценка пространственного угла QRS-T и его взаимосвязи у пациентов с удлинением интервала QT на фоне антиаритмической терапии / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, Е. А. Снежицкая, Н. С. Гриб, Г. А. Мадекина // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, прил. к № 4 : Тезисы докладов II Съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16–17 сент. 2021 г. – С. 96–97.

28. Ассоциация уровня магния сыворотки крови с электрокардиографическими показателями у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, С. Н. Гриб, Е. Н. Черная, Е. А. Снежицкая // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, прил. № 5 : Тезисы докладов конгресса с международным участием «Инновационная кардиология», Минск, 20–21 окт. 2022 г. – С. 50–52.

29. Взаимосвязь полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота с развитием полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, С. Н. Гриб, Е. А. Снежицкая // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, прил. к № 5 : Тезисы докладов конгресса с международным участием «Инновационная кардиология», Минск, 20–21 окт. 2022 г. – С. 48–50.

30. Взаимосвязь уровня нейрональной NO-синтазы с электрокардиографическими показателями у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, Е. А. Снежицкая, Н. С. Гриб // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, прил. к № 4 : Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с международным участием «РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений», Минск, 22–23 сент. 2022 г. – С. 64–65.

31. Колоцей Л. В. Гендерные аспекты реполяризации у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса // Сборник тезисов XII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XVI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXVIII Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Межрегиональной научно-практической конференцией Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению «Междисциплинарный

подход в лечении пациентов с острым коронарным синдромом в Уральском федеральном округе», Межрегиональным научно-практическим семинаром (мастер-классом), «Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии и фракционного резерва кровотока в реальной клинической практике» / Федер. агентство науч. орг. России, Том. нац. исслед. мед. центр Рос. акад. наук, Тюм. кардиол. науч. центр. – Тюмень, 2022. – С. 149–153.

32. Колоцей Л. В. Гендерные электрокардиографические особенности пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT // Сборник материалов VI Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения», Оренбург, 21–22 апр. 2022 г. / Оренбург. гос. мед. ун-т, Студен. науч. о-во, Совет молодых ученых ; редкол.: И. В. Мирошниченко [и др.]. – Оренбург, 2022. – С. 240.

33. Колоцей Л. В. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота и ее прогностическое значение в развитии лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, прил. к № 4 : Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с международным участием «РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений», Минск, 22–23 сент. 2022 г. – С. 67–68.

34. Колоцей Л. В. Значение субклинического дефицита магния сыворотки крови у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT // Комплекс. пробл. сердеч.-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, прил. к № 1 : Тезисы участников Всероссийской научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине и биологии, посвященной 300-летию Российской академии наук, Кемерово, 8–9 фев. 2022 г. – С. 15.

35. Колоцей Л. В. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT: новый подход к стратификации риска // Новости мед.-биол. наук. – 2022. – Т. 22, № 3 : [Труды международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине»]. – С. 67.

36. Колоцей Л. В. Прогнозирование развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмической терапии // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет», Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022 г. : тезисы / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2022. – С. 73.

37. Колоцей Л. В. Прогностическое значение параметров электрической нестабильности миокарда для диагностики неустойчивой полиморфной

желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT // Рос. кардиол. журн. – 2022. – Т. 27, № S5 : V Международный конгресс, посвященный А. Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии», Казань, 7–8 апр. 2022 г. : сб. тез. – С. 22–23.

38. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Персонифицированная шкала для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при приеме антиаритмических средств III класса // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, прил. к № 3 : Материалы межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, 13–14 окт. 2022 г. – С. 262.

39. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Прогностическое значение гипомagneмии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса // Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» ; XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» ; XXI семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», Томск, 28–29 апр. 2022 г. / Рос. акад. наук, Том. нац. исслед. мед. центр Рос. акад. наук, Науч.-исслед. ин-т кардиологии ; редкол.: Р. С. Карпов [и др.]. – Томск, 2022. – С. 139–140.

40. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, прил. к № 3 : Материалы межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», Новосибирск, 13–14 окт. 2022 г. – С. 261.

41. Колоцей Л. В. Уровень тестостерона в качестве предиктора полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов мужского пола с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT [Электронный ресурс] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, 28–29 апр. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Студен. науч. о-во, Совет молодых ученых ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

42. Колоцей Л. В. Уровень эстрадиола сыворотки крови в качестве предиктора лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса // Вест. мед. ин-та «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – Т. 12, прил. к № 2 :

Научная весна 2022 : межвуз. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых : сб. науч. работ. – С. 133–134.

43. Колоцей Л. В. Уровни нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса // Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования : материалы 76-й Междунар. науч.-практ. конф. студентов мед. вузов и молодых ученых (Самарканд, 20–21 мая 2022 г.) / Самарканд. гос. мед. ин-т ; отв. ред. Ж. А. Ризаев. – Самарканд, 2022. – С. 549–550.

44. Особенности показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, Е. А. Снежицкая, Н. С. Гриб // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, прил. к № 4 : Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с международным участием «РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений», Минск, 22–23 сент. 2022 г. – С. 65–66.

### **Инструкция по применению**

45. Метод оценки риска развития желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.22, № 052-0522 / В. А. Снежицкий, Л. В. Колоцей. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2022. – 4 с.

## РЭЗІЮМЭ

Калацэй Людміла Уладзіміраўна

### Электракардыяграфічныя і малекулярна-генетычныя прэдыктары лекава-індукаванага сіндрому падоўжанага інтэрвалу QT пры ўжыванні антыарытмічных прэпаратаў III класа

**Ключавыя словы:** лекава-індукаваны сіндром падоўжанага інтэрвалу QT, паліморфная жалудачкавая тахікардыя, магній, нейранальная сінтаза аксиду азоту, полімарфізм генаў

**Мэта даследавання:** распрацаваць крытэрыі стратыфікацыі рызыкі развіцця лекава-індукаванага сіндрому падоўжанага інтэрвалу QT пры ўжыванні антыарытмічных прэпаратаў III класа шляхам выяўлення электракардыяграфічных, клініка-лабараторных і малекулярна-генетычных прэдыктараў.

**Метады даследавання:** клінічныя, лабараторныя, інструментальныя малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

**Выкарыстаная апаратура:** 12-канальны лічбавы камп'ютарны электракардыёграф «Інтэкард-7.3», аўтаматычны ІФА-аналізатар «Sunrise Tecan», ампліфікатар «Rotor Gene-Q».

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Вызначана прагнастычная значнасць індэкса кардыяэлектрафізіялагічнага балансу ў пацыентаў з лекава-індукаваным сіндромам падоўжанага інтэрвалу QT (СПІ QT) пры ўжыванні антыарытмічных прэпаратаў (ААП) III класа. Выяўлена сувязь развіцця няўстойлівай паліморфнай жалудачкавай тахікардыі (ЖТ) пры ўжыванні ААП III класа, з узроўнямі палавых гармонаў (тэстастэрон у мужчын і эстрадыёлу ў жанчын), субстратаў сістэмы сінтэзу аксиду азоту (нейранальнай сінтазы аксиду азоту і яе адаптарнага пратэіну). Устаноўлена размеркаванне генатыпаў і алеляў полімарфізмаў G84A гена NOS1 і C786T гена NOS3 у пацыентаў, якія прымаюць ААП III класа, выяўлена іх асацыяцыя з рызыкай развіцця лекава-індукаванага СПІ QT і няўстойлівай паліморфнай ЖТ. Прапанаваны метады ацэнкі рызыкі развіцця паліморфнай ЖТ у пацыентаў з лекава-індукаваным СПІ QT на фоне прыёму ААП III класа.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі могуць быць выкарыстаны кардыёлагамі і тэрапеўтамі стацыянараў і паліклінік, прыменены ў навучальным працэсе медыцынскіх ВНУ.

**Галіна прымянення:** кардыялогія, тэрапія.

## РЕЗЮМЕ

Колоцей Людмила Владимировна

### **Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса**

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, магний, нейрональная синтаза оксида азота, полиморфизм генов

**Цель исследования:** разработать критерии стратификации риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса путем выявления электрокардиографических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические, статистические.

**Использованная аппаратура:** 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-7.3», автоматический ИФА-анализатор «Sunrise Tecan», амплификатор «Rotor Gene-Q».

**Результаты исследования и их новизна.** Определена прогностическая значимость индекса кардиоэлектрофизиологического баланса у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИ QT) при применении антиаритмических препаратов (ААП) III класса. Выявлена связь развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) при применении ААП III класса с уровнями половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин) и субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина). Установлено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3 у пациентов, принимающих ААП III класса, выявлена их ассоциация с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и неустойчивой полиморфной ЖТ. Разработан метод оценки риска развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса.

**Рекомендации по использованию:** результаты могут быть использованы кардиологами и терапевтами стационаров и поликлиник, применены в учебном процессе медицинских вузов.

**Область применения:** кардиология, терапия.

## SUMMARY

**Kalatsei Liudmila Vladimirovna**

### **Electrocardiographic and molecular genetic predictors of drug-induced long QT syndrome caused by class III antiarrhythmic drugs**

**Keywords:** drug-induced long QT syndrome, polymorphic ventricular tachycardia, magnesium, neuronal nitric oxide synthase, gene polymorphism

**Aim of the study:** to design criteria for risk stratification of the development of drug-induced long QT syndrome caused by class III antiarrhythmic drugs by identification of the electrocardiographic, clinical, laboratory and molecular genetic predictors.

**Methods of the study:** clinical, instrumental, laboratory, molecular-genetic and statistical.

**Equipment:** 12-channel digital computer electrocardiograph «Intecard-7.3», automatic ELISA analyzer «Sunrise Tecan», the Rotor Gene-Q amplifier.

**Research results and their novelty.** The prognostic significance of the cardiac electrophysiological balance index was determined in patients with drug-induced long QT interval syndrome (LQTS) caused by class III antiarrhythmic drugs (AADs). The relationship between the development of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia (VT) caused by class III AADs and the levels of sex hormones (testosterone in men and estradiol in women) and substrates of the nitric oxide synthesis system (neuronal nitric oxide synthase and its adapter protein) was revealed. The distribution of genotypes and alleles of polymorphisms G84A of the NOS1 gene and C786T of the NOS3 gene in patients taking class III AADs was established, their association with the risk of developing drug-induced LQTS and non-sustained polymorphic VT was determined. A method for risk assessment of polymorphic VT in patients with drug-induced LQTS caused by class III AADs has been developed.

**Recommendations for application:** the obtained results can be used by cardiologists and general practitioners of in-patient and out-patient clinics, they can also be applied in the educational process of medical universities.

**Area of application:** cardiology, internal medicine.

Научное издание

**Колоцей** Людмила Владимировна

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНДРОМА  
УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ПРИМЕНЕНИИ  
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 15.02.2023.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл.-печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,60. Тираж 60 экз. Заказ 26.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.