

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Глезер Марии Генриховны на диссертационную работу Тимижевой Калимы Бадинокновны на тему «Генетические основы развития ин-стент рестеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика и 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы исследования

Последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием интервенционной кардиологии, эндоваскулярные вмешательства стали одним из наиболее широко применяемых методов лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Резкое увеличение количества интервенций привело к росту числа случаев основного осложнения – рестеноза внутри коронарных стентов. Клинический рестеноз проявляется симптомами стабильной стенокардии, однако у многих пациентов рестеноз может манифестировать в виде нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Лечение рестеноза является сложной клинической задачей. Согласно результатам клинических исследований, лекарственная терапия малоэффективна в отношении лечения рестеноза, и наилучшие результаты в лечении рестеноза достигаются путем повторной имплантации стента с лекарственным покрытием. Несмотря на значимый первичный успех, повторная реваскуляризация по поводу рестеноза не сопровождается уменьшением частоты возникновения повторного рестеноза в отдаленном периоде. Кроме того, возврат клинической симптоматики, возникающий при рестенозе внутри коронарных стентов, требует, как правило, повторных вмешательств и приводит к колоссальным экономическим затратам в области здравоохранения. В этой связи мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику возникновения рестеноза внутрискента (РВС), в настоящее время крайне актуальны. Пристальное внимание уделяется выявлению факторов риска и формированию групп высокого риска по развитию рестеноза. На сегодняшний день выявлены ряд клинических,

ангиографических и процедурных факторов, ассоциированных с высоким риском рестенозирования стентов после коронарных интервенций, активно ведется поиск молекулярно-генетических маркеров РВС. Знание факторов, повышающих вероятность развития рестеноза, может помочь врачам и пациентам принимать обоснованные клинические решения перед первичным интервенционным вмешательством либо на этапе выбора тактики лечения рестеноза коронарных артерий.

Достоверность и новизна результатов диссертации

На основании анализа, проведенного в рамках представленного диссертационного исследования, установлены генетические, клинические и ангиографические факторы риска, увеличивающие вероятность развития рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

К результатам, имеющим несомненную научную новизну, можно отнести

- обнаружение специфических генетических факторов риска развития рестеноза внутри стента у лиц разных возрастных групп (старше и младше 65 лет);
- обнаружение генетических маркеров развития раннего и позднего рестеноза (до 12 мес и в более позднем периоде)
- разработку шкалы риска развития рестеноза коронарных стентов с лекарственным покрытием на основе клинических и генетических факторов риска РВС.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов, применением современных методов генотипирования пациентов, широким спектром проведенного генетического анализа (исследованы 25 полиморфных локуса в 18 генах кандилатах) и соответствующим статистическим анализом данных, который включал в себя многофакторный анализ, модель пропорциональных рисков Кокса, валидацию методом ROC анализа.

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

Выносимые на защиту положения, сформулированные диссертантом выводы и практические рекомендации базируются на тщательном анализе литературных данных, соответствующем поставленной цели дизайне научного исследования, результатах современных лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватном статистическом анализе, что позволяет сделать заключение об их обоснованности. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и отвечают цели исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования в настоящее время внедрены в учебный процесс при изучении дисциплин «Биология», «Биология с основами медицинской генетики» и «Молекулярная генетика в практической биологии и медицине» на кафедре биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», также их можно включить в учебный процесс при подготовке кадров высшей квалификации по специальностям «Кардиология» и «Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение». Полученные диссертантом данные расширяют представления о молекулярных механизмах, вовлеченных в развитие рестеноза внутри стента. Практические рекомендации могут применяться в клинической практике кардиологов и рентгенхирургов, если в дальнейших клинических исследованиях будет сохраняться прогностическая значимость выявленных генетических предикторов рестеноза.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты и выводы диссертационного исследования отражены в 14 опубликованных работах, в числе которых 1 статья в журнале из перечня РУДН, 4 статьи в журналах, индексируемых в базах WoS/Scopus. Научные положения выполненного исследования были представлены Тимижевой К.Б. на крупных национальных и международных научных конференциях, соответствующих тематике диссертации.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 128 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 219 источников, в том числе 26 отечественных публикаций.

Введение содержит стандартные разделы. Обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации работы, а также информация об объеме и структуре диссертационной работы.

В обзоре литературы описаны современные представления о патогенезе и факторах риска рестеноза внутри стентов, а также методы лечения и профилактики данного осложнения.

Во второй главе изложены методы использованные при выполнении данного исследования и методы статистической обработки.

В главе третьей, которая содержит 8 подглав приведены результаты собственных исследований и их обсуждение. В рамках представленной работы проведено изучение взаимосвязи между развитием рестеноза внутри стентов, клиническими факторами риска рестеноза и полиморфизмами кандидатных генов. Выявлены клинические и генетические факторы, предрасполагающие к развитию рестеноза, такие как сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, многососудистое поражение коронарного русла и ряд генетических полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

эндотелиальных факторов и ДНК-метилтрансфераз. Автором показано, что полученные результаты не противоречат данным мировой литературы. Диссертант абсолютно правомерно акцентирует внимание на необходимости комплексной оценки всевозможных факторов риска рестеноза, включая молекулярно-генетические. Разработанная автором шкала риска развития рестеноза дает возможность выявлять пациентов высокого риска по данному осложнению. На основе полученных данных предложен клинический алгоритм ведения пациентов с рестенозом с целью вторичной профилактики рестенозирования.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования и базируются на результатах выполненного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает разделы и положения диссертации и резюмирует полученные результаты, написан четко и хорошо иллюстрирован.

Принципиальных замечаний по работе нет. Хотелось бы обсудить следующий вопрос: несмотря на отсутствие различий в группах со стенозом или без стенозов генетических предикторов в виде изменений в APOE, IL6, может ли это быть связано с недостаточной интенсивностью липидснижающей терапии, какова была частота использования высокодозовой терапии статинами, комбинированной липидснижающей терапия.

Заключение

Диссертационное исследование Тимижевой Калимы Бадинокловны на тему «Генетические основы развития ин-стент рестеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, а именно выявление пациентов с высокой вероятностью развития

рестеноза внутри стентов с лекарственным покрытием, что имеет важное значение для практического здравоохранения. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023г., а ее автор, Тимижева Калима Бадиноквна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика и 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
доктор медицинских наук (14.02.07 - кардиология), профессор

Глезер Мария Генриховна

9 февраля 2024 г.

Подпись д.м.н., проф. Глезер М.Г. заверяю.
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2. Тел.: +7 495 681 55 85. Эл. почта: moniki@monikiweb.ru