

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.005
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.02.2024 г., протокол № 4-3

О присуждении Тимижевой Калиме Бадиноквне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Генетические основы развития ин-стент рестеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца» по специальностям 1.5.7. Генетика и 3.1.20. Кардиология в виде рукописи принята к защите 17 января 2024 г., протокол №4-ПЗ, диссертационным советом 0300.005 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ от 08 июля 2019 года №445).

Соискатель Тимижева Калима Бадиноквна 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» по специальности «Лечебное дело». С 2015 г. по 2017 г. обучалась в ординатуре по специальности «Рентгенэндovasкулярные методы диагностики и лечения» на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской

хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

С 2017 по 2023 гг. обучалась в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 1.5.7. Генетика, по которой подготовлена диссертация.

В период подготовки диссертации являлась ассистентом кафедры биологии и общей генетики РУДН, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре биологии и общей генетики медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

Азова Мадина Мухамедовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и общей генетики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

Шугушев Заурбек Хасанович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФНМО медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», руководитель стационара ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко».

Официальные оппоненты:

– Пономаренко Ирина Васильевна – гражданка РФ, доктор медицинских наук (03.02.07 – генетика), доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;

– Глезер Мария Генриховна – гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

– Козлов Кирилл Ленарович – гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия), профессор, заведующий лабораторией патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН, «Перечнем ВАК, в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Scopus», в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Web of Science». Общий объем публикаций 3,1 п.л.

Авторский вклад 86%.

Наиболее значимые публикации:

1. Богатырева К. Б., Азова М. М., Агаджанян А. В., Цховребова Л. В., Аит Аисса А., Шугушев З. Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. №4. С.3-9. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1. (SCOPUS)
2. K.B. Timizheva, M.M. Azova, A. Ait Aissa, A.V. Aghajanyan, L.V. Tskhovrebova, M.L. Blagonravov. Association of gene polymorphisms of some endothelial factors with stent reendothelization after elective coronary artery

revascularization // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. Vol. 171. No. 2. P.194-197. doi: 10.1007/s10517-021-05193-5 (WoS / SCOPUS)

3. Azova M., Timizheva K., Ait Aissa A., Blagonravov M., Gigani O., Aghajanyan A., Tskhovrebova L. Gene polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease // Biomolecules. 2021. 11(5):763. doi: 10.3390/biom11050763. (WoS / SCOPUS)

4. Timizheva K.B., Ahmed A.A.M., Ait Aissa A., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Azova M.M. Association of the DNA Methyltransferase and Folate Cycle Enzymes' gene polymorphisms with coronary restenosis // Life. 2022. 12(2):245. doi: 10.3390/life12020245. (WoS / SCOPUS)

5. Тимижева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., и др. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. №1. С. 48-54. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54 (Перечень РУДН)

В опубликованных работах проанализирована ассоциация полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ряда эндотелиальных факторов, интерлейкинов, интегрин бета-3, ДНК-метилтрансфераз и фолатного цикла как с развитием рестеноза внутри стента в целом, так и в отдельных подгруппах пациентов.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

– Филипповой Тамары Владимировны – гражданки РФ, доктора медицинских наук (03.00.15, 14.00.33), профессора кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет);

– Докшокова Германа Руслановича – гражданина РФ, кандидата медицинских наук (3.1.15), и.о. главного врача ГАУЗ «Городская клиническая больница №1» (г. Нальчик);

– Калова Астемира Ризуановича – гражданина РФ, кандидата медицинских наук (14.01.26), сердечно-сосудистого хирурга, научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ.

В отзывах отмечены актуальность проведенного исследования, достоверность полученных результатов, научная новизна и практическая значимость работы. Указано, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонированной диссертации.

Доктор медицинских наук Пономаренко Ирина Васильевна является известным специалистом в области генетики мультифакториальных заболеваний. В частности, в сфере ее научных интересов находятся генетические аспекты предрасположенности населения Центральной России к патологии сердечно-сосудистой системы. Основные публикации д.м.н. Пономаренко И.В. по тематике диссертационного исследования:

1. Ivanova T., Churnosova M., Abramova M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Aristova I., Sorokina I., Churnosov M. Risk effects of rs1799945 polymorphism of the HFE gene and intergenic interactions of GWAS-significant loci for arterial hypertension in the Caucasian population of Central Russia // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Т. 24. № 9.

2. Калинина М.И., Пономаренко И.В., Ефремова О.А., Батлущая И.В., Чурносков М.И. Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в формировании риска развития ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии у мужчин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122.

№ 8-2. С. 41-47.

3. Moskalenko M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Churnosov M., Dvornyk V. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia // Scientific Reports. 2021. Т. 11. № 1.

Доктор медицинских наук Глезер Мария Генриховна является крупным специалистом в области кардиологии. В сфере ее научных интересов находятся вопросы, касающиеся профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, что является ключевым аспектом диссертационного исследования соискателя. Основные публикации д.м.н. Глезер М.Г. по тематике диссертационного исследования:

1. Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С., Бабунашвили А.М., Семитко С.П., Рафаели И.Р., Ковальчук И.А., Камолов И.Х., Масаева Д.З., Иоселиани Д.Г. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ // Альманах клинической медицины. 2022;50(2):77–93.

2. Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С., Мельниченко И.С., Рафаели И.Р., Ларин А.Г., Курносков С.А. Госпитальные результаты отсроченного эндоваскулярного лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой и эктазией инфаркт-ответственной коронарной артерии // Диагностическая и интервенционная радиология. 2022; 16(3); 40-49.

3. Сура М.В., Везикова Н.Н., Глезер М.Г., Ефремушкина А.А., Золотовская И.А., Иваненко В.В., Макаров С.А., Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Филиппов Е.В., Черепянский М.С. Реализация программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, в субъектах Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2022;44(2):33–44.

Доктор медицинских наук Козлов Кирилл Ленарович является известным специалистом в области рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Сфера его профессиональных интересов включает стентирование артерий различной локализации, в том числе и коронарных. Основные публикации д.м.н. Козлова К.Л. по тематике диссертационного исследования:

1. Хохлов К.А., Козлов К.Л., Лебеденко Е.О., Полякова В.О., Сараев Г.Б., Симонова О.В. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 1. С. 34-41.
2. Воробьевский Д.А., Козлов К.Л., Власенко С.В., Щербак С.Г., Агарков М.В., Лазакович Д.Н., Альков А.Н., Мамаева О.П., Павлова Н.Е., Лебедева С.В. Роль внутрисосудистого ультразвукового исследования при выборе тактики реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 2022. Т. 28. № 7-8. С. 46-54.
3. Сенькина Е.И., Козлов К.Л., Тишко В.В., Богомолов А.Н., Федоров А.С. Влияние возраста на показатели васкуло-эндотелиального фактора роста-А в сыворотке крови при коронарном стентировании у больных стабильной ишемической болезнью сердца // Клиническая геронтология. 2020. Т. 26. № 11-12. С. 17-23.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию о генетических факторах, вовлеченных в развитие рестеноза внутри стента с лекарственным покрытием у пациентов с ишемической болезнью сердца;
- предложены оригинальные суждения о наличии специфических генетических факторов риска у пациентов старше и младше 65 лет и полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к раннему и позднему РВС;
- доказано, что наряду с сахарным диабетом 2 типа, мультифокальным

атеросклерозом и многососудистым поражением коронарного русла, у пациентов со стабильной ИБС с развитием рестеноза ассоциированы генные полиморфизмы AGT rs699, REN rs2368564, DNMT3B rs1569686 и DNMT3B rs2424913.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- установлены генетические, клинические и ангиографические факторы риска, увеличивающие вероятность развития рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием;
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные молекулярно-генетические и статистические методы исследования;
- изложены новые данные о встречаемости ряда полиморфных вариантов генов, вносящие вклад в изучение генетической структуры русского населения Центральной России;
- показаны различия в молекулярных механизмах патогенеза ин-стент рестеноза у пациентов старше и младше 65 лет;
- выявлены полиморфные варианты генов, влияющие на срок развития рестеноза внутри стента.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- определены новые генетические маркеры, которые могут быть использованы для индивидуального прогнозирования риска рестеноза внутри стента;
- предложена прогностическая шкала риска развития рестеноза на основе клинических и генетических предикторов;
- представлены практические рекомендации для выявления пациентов высокого риска развития РВС и персонализированной тактики их лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными ранее данными по теме диссертации;

- идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта по изучению факторов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистой патологии и, в частности, рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца;
- использованы современные методы исследования, адекватные поставленным цели и задачам, выполнена тщательная статистическая обработка полученных данных с применением современного программного обеспечения.

Личный вклад соискателя состоит в детальном изучении отечественной и зарубежной литературы, на основании анализа которой было определено основное направление представленного исследования, сформулирована его цель и поставлены задачи, а также предложены пути их решения; непосредственном участии в проведении всех этапов исследования, включая формирование изучаемых групп, анализ клинических данных, выполнение молекулярно-генетических исследований и статистических расчетов, подготовку научных статей и текста диссертационной работы.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, профессором кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» РУДН Зотовой Т.Ю., доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Асановым А.Ю., доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Оразмурадовым А.А.

На заседании 28.02.2024 диссертационный совет ПДС 0300.005 принял решение присудить Тимижевой Калиме Бадиноквне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика, 3.1.20. Кардиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 4 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.7. Генетика, 3 доктора наук по специальности 3.1.20. Кардиология, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании:

д.м.н., профессор

М.Л. Благонравов

Ученый секретарь
диссертационного совета

к.б.н., доцент



О.О. Гигани

28.02.2024