

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.А. Костин

2.10.2023



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на расширенном заседании кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН с приглашением доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Карауловой Ю.Л., кандидата медицинских наук, доцента кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Майскова В.В., кандидата медицинских наук, доцента кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Горевой Л.А., протокол № 0300-05-04/7.

Диссертация «Генетические основы развития ин-стент рестеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца» выполнена на кафедре биологии и общей генетики медицинского института РУДН.

Тимижева Калима Бадиноквна 1992 года рождения, гражданка России, в 2015 г. окончила с отличием «Российский университет дружбы народов» (РУДН) по специальности «Лечебное дело».

С 2015 г. по 2017 г. проходила клиническую ординатуру на кафедре госпитальной хирургии РУДН по специальности «Рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения».

С 2017 г. по 2023 г. обучается в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности «Генетика», по которой подготовлена диссертация на кафедре биологии и общей генетики медицинского института РУДН.

В настоящее время работает ассистентом кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2020 году в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

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» и Шугушев Заурбек Хасанович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», руководитель стационара ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», главный внештатный кардиолог Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета медицинского института РУДН 22.03.2018, протокол № 7.

- **Оценка выполненной соискателем работы.**

Рестеноз внутри стента является основным осложнением чрескожных коронарных вмешательств и, несмотря на огромный прогресс в медицинской технологии, до сих пор остается ограничивающим фактором развития эндоваскулярной хирургии. Определение факторов риска и механизмов, лежащих в основе рестеноза, необходимо не только для понимания самого процесса, но и для стратификации риска пациентов, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам. Кроме того, эти факторы могут стать базой для персонифицированного подхода и разработки индивидуального скрининга пациента. На сегодняшний день точный механизм развития рестеноза не ясен, однако известно множество факторов риска развития рестеноза, такие как сахарный диабет, курение, острый коронарный синдром, повторные вмешательства в целевом сегменте, минимальный диаметр стента, протяженный стеноз, устьевое поражение, хронические окклюзии коронарных артерий. В случае, когда рестеноз развивается при отсутствии всех известных клинических, ангиографических и интраоперационных факторов риска, говорят о генетических факторах риска. Все больше исследований сегодня показывает важную роль генетических и эпигенетических механизмов в процессах развития рестеноза внутри стента. Таким образом, актуальность проведенного Тимижевой К.Б. исследования не вызывает сомнений. Автором работы выполнено комплексное исследование, включающее в себя оценку клинических, ангиографических и лабораторных данных исследуемых пациентов, а также изучение полиморфизмов генов РААС, эндотелиальной, иммунной систем, генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз. Автором установлена ассоциация ряда проанализированных генных полиморфизмов с развитием рестеноза стентов. В рамках представленной диссертационной работы также с использованием многофакторного анализа создана шкала риска развития рестеноза и дополнена модель клинического алгоритма ведения пациентов с рестенозами коронарных артерий. Диссертация Тимижевой К.Б. представляет собой самостоятельно выполненное, законченное научно-квалификационное исследование, результаты которого обеспечивают решение новой научной задачи, имеющей важное теоретическое и практическое значение для современной генетики и медицины.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в** проведении детального изучения отечественной и зарубежной литературы, на основании анализа которой было определено основное направление настоящего исследования, сформулирована его цель и поставлены задачи, а также предложены пути их решения; непосредственном участии в проведении всех этапов исследования, включая формирование изучаемых групп, проведение молекулярно-генетических исследований, выполнение статистических расчетов, анализ полученных результатов, подготовку научных статей и текста диссертационной работы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Дизайн проведенной диссертационной работы, количество выполненных исследований, а также использованные методы соответствуют поставленной цели и задачам. Полученные автором первичные данные подвергнуты статистическому анализу с отражением достоверности отличий в представленных таблицах и графиках. Выводы полностью аргументированы, основаны на достоверных данных, отвечают заявленной цели и поставленным задачам и максимально отражают результаты выполненного диссертационного исследования.

- **Новизна результатов проведенных исследований.**

Впервые проанализировано влияние на развитие рестеноза после стентирования коронарных артерий с применением стентов с лекарственным покрытием у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца русской этнической принадлежности 25 полиморфных локусов 18 кандидатных генов, связанных с наиболее значимыми факторами, вовлеченными в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Разработана шкала риска развития рестеноза внутри СЛП на основе клинических, ангиографических и генетических факторов. Дополнен клинический алгоритм ведения пациентов с РВС.

- **Практическая значимость проведенных исследований.**

Выявление связи между развитием рестеноза и наличием исследуемых генотипов позволяет рекомендовать генотипирование по данным полиморфным вариантам генов при индивидуальном прогнозировании возникновения рестеноза внутри СЛП. Клинико-генетическая шкала риска развития рестеноза внутри СЛП, а также дополненный клинический алгоритм ведения пациентов с РВС могут быть рекомендованы к использованию при определении тактики ведения пациента для воздействия на модифицируемые факторы риска и выбора метода реваскуляризации с целью дальнейшего снижения необходимости повторного инвазивного вмешательства.

- **Ценность научных работ соискателя.**

Работа Тимижевой К.Б. выполнена на высоком уровне с использованием современных методов исследования и способствует расширению представлений о генетических факторах, лежащих в основе рестеноза внутри стентов с лекарственным покрытием у пациентов со стабильной ИБС. Результаты проведенных экспериментов изложены в опубликованных научных трудах.

- **Соответствие пунктам паспорта научной специальности**

Диссертационное исследование Тимижевой К.Б. соответствует п.19 паспорта специальности 1.5.7. Генетика (Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия), а также п. 11 и п. 14 паспорта специальности 3.1.20. Кардиология (п. 11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний; п. 14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.**

Материалы диссертации достаточно полно отражены в 14 печатных работах, в числе которых 4 статьи – в журналах, индексируемых в базах WoS / Scopus, и 1 – в издании, включенном в перечень РУДН.

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. К.В. 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)

6. Bogatyreva K.B., Azova M.M., Shugushev Z.K., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Aissa A.A., Blagonravov M.L., Syatkin S.P. C-reactive protein and renin-angiotensin system gene polymorphisms in patients with coronary artery stenosis // *FEBS Open Bio*. 2018. V.8 (S1). P. 114.

7. Bogatyreva K.B., Shugushev Z.K., Azova M.M., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Gigani O.O., Aissa A.A. Gene polymorphisms involved in development of in-stent restenosis following coronary implantation of drug-elution stents in patients with stable coronary artery disease // *Global Heart*. 2018. V.13(4). P. 395. DOI:10.1016/j.ghheart.2018.09.068

8. Bogatyreva K.B., Azova M.M., Shugushev Z.Kh., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Ait Aissa A., Gigani O.B. // Renin gene polymorphism rs2368564 is associated with the risk of in-stent restenosis in Russian patients with stable coronary artery disease // *MINERVA MEDICA*, 2019. V.110 (2 Suppl. 1). P.7.

9. Bogatyreva K., Azova M., Aghajanyan A., Tskhovrebova L., Aissa A.A., Gigani O.B., Gigani O.O. Role of the IL-10 C819T gene polymorphism in development of coronary artery restenosis // *FEBS Open Bio*. 2019. V.9 (S. 1). P. 107.

10. Валиуллина С.Д., Богатырева К.Б. Ассоциация полиморфизма гена ренина rs41317140 с рестенозом внутри стента после коронарного стентирования // *Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IV Всероссийской конференции*. Москва, РУДН, 9 ноября 2019 г. – Москва: РУДН, 2019. С. 69.

11. Валиуллина С.Д., Богатырева К.Б. Полиморфизм rs429358 гена аполипопротеина Е как предиктор неоатеросклероза и раннего рестеноза у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств // *Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых*. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. М., 2020. С. 133.

12. Богатырева К.Б., Азова М.М., Шугушев З.Х., Аит А.А., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В. Генетические предикторы раннего рестеноза стентов коронарных артерий // *Медицинская генетика*. 2020. Т.19 (5). С.54-55.

13. Bogatyreva K., Azova M., Shugushev Z., Blagonravov M., Aghajanyan A., Tskhovrebova L., Aissa A.A., Gigani O.B. Significance of

rs2368564 and rs41317140 renin gene polymorphisms for coronary artery in-stent restenosis development // FEBS Open Bio. 2021. V.11 (S.1). P. 247.

14. Тимижева К.Б., Рябенко Ю.Н., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В. Полиморфный локус гена метилентетрагидрофолатредуктазы rs1801131 у пациентов с рестенозом коронарных артерий // Кардиологический вестник. 2021. Т.16 (2-2). С. 42-43.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Тимижевой Калимы Бадинокловны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика и 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры биологии и общей генетики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Присутствовало на заседании 21 чел.

Результаты голосования: «за» – 21 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

29.06.2023 г., протокол № 0300-05-04/7.

Председательствующий на заседании
доцент кафедры биологии и общей генетики
медицинского института РУДН
кандидат биологических наук, доцент

О.Б. Гигани

Подпись О.Б. Гигани заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент



В. Максимова