

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Пономаренко Ирины Васильевны на диссертационную работу Тимижевой Калимы Бадиноквны 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

Болезни системы кровообращения, в том числе ишемическая болезнь сердца, сохраняют лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации во всем мире, включая Россию. Сегодня широкое применение получила процедура стентирования коронарных артерий, как малоинвазивного метода восстановления кровотока у пациентов с ИБС. Однако главным ограничением данной процедуры является повторное стенозирование имплантируемых стентов – рестеноз внутри стента (ин-стент рестеноз). Рестеноз патогенетически рассматривается как многофакторное заболевание, причинные механизмы которого еще не полностью идентифицированы. Генетическая предрасположенность, согласно большому количеству исследований, играет важную роль в развитии этого осложнения. Поиск молекулярно-генетических механизмов, вовлеченных в развитие рестеноза внутри стентов, представляется важным этапом для верификации ключевых звеньев данного процесса. Более того, выявление генетических маркеров риска развития РВС может найти применение в клинической практике для первичной и вторичной профилактики рестеноза.

Таким образом, комплексная оценка генетических и клинических факторов риска развития рестеноза пациентов после стентирования коронарных артерий является актуальной как с научной, так и с практической точек зрения.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений, т.к. проведен анализ 22 полиморфных локусов генов-кандидатов риска развития РВС, которые ранее в России не изучались у пациентов с ИБС и рестенозом внутри стентов с лекарственным покрытием. Тимижева К.Б. также впервые проанализировала их встречаемость в контрольной группе пациентов без ИБС и РВС. Автором впервые показано отличие в распределении аллелей и генотипов по кандидатным генам у пациентов с наличием либо отсутствием РВС. Выполненная в рамках данной научной работы стратификация пациентов по сроку развития рестеноза и возрасту позволила обнаружить дополнительные специфические генетические маркеры РВС.

Использованные автором молекулярно-генетические и статистические методы являются современными и соответствуют поставленным задачам.

Однородность анализируемых выборок по этническому составу и возрасту, а также их численность позволили получить достоверные результаты.

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

Положения, выносимые автором на защиту, исходят из данных, полученных в ходе диссертационной работы. Результаты научного исследования получены после анализа генетических, клинических и ангиографических характеристик пациентов. Итогом работы являются выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы полученными данными, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенной научной работы.

Ценность результатов работы для науки и практики

Проведенное Тимижевой К.Б. исследование обладает несомненным научным потенциалом и практической ценностью. Проведен анализ распределения аллелей и генотипов 22 полиморфных локусов 18 генов, ранее не изученных в отечественной литературе у пациентов с ИБС и рестенозом внутри СЛП, выявлены новые генетические маркеры, ассоциированные с риском развития РВС, которые могут быть использованы для индивидуального прогнозирования риска рестеноза внутри стента. Полученные диссертантом данные о встречаемости различных аллелей и генотипов также вносят вклад в изучение генетической структуры русского населения Центральной России. Результаты представленной работы внедрены в учебный процесс на кафедре биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в базах WoS/Scopus, 1 статья – в журнале из перечня РУДН.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Тимижевой К.Б. изложена на 128 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 9 рисунками и 13 таблицами.

Во введении указаны актуальность и научная новизна диссертационного исследования, определены его цель и задачи, описаны возможности практического использования полученных результатов.

Первая глава представляет собой достаточно полный обзор литературы, основанный на 219 источниках. Автор провел подробный анализ современных представлений о генетических факторах, формирующих предрасположенность к развитию рестенозирования стентов. Значительная

часть обзора посвящена данным об однонуклеотидных полиморфизмах генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальных и иммунных факторов, а также полиморфизмах генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз. Анализ обзора литературы позволяет утверждать, что автор компетентен в исследуемой проблеме и ориентируется в научных трудах, посвященных теме диссертационной работы.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования. Детально описаны дизайн исследования и все использованные методы, в том числе и методы генотипирования, основанные на анализе длин рестрикционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени. В главе представлены электрофореграммы полиморфизмов, изучение которых предусматривало электрофоретическую детекцию результатов.

В третьей главе анализируются полученные в ходе проведенного научного исследования результаты. Ввиду большого объема данных иллюстративный материал представлен преимущественно в табличном виде. Автор проводит анализ распределения аллелей и генотипов изученных полиморфизмов генов и сравнивает собственные результаты с данными других исследователей. Как справедливо отмечает автор, большинство публикаций указывают на значительный вклад дисфункции эндотелия, что согласуется с полученными в ходе выполнения диссертационной работы результатами. Также большой интерес вызывает анализ изученных впервые полиморфизмов генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз у пациентов с рестенозом. Дальнейшие исследования данных генетических полиморфизмов в больших выборках пациентов и других этнических группах представляются весьма перспективными.

В заключении содержатся обоснованные выводы о том, какие из изученных полиморфизмов генов ассоциированы с риском развития рестеноза внутри стентов. Приведены практические рекомендации и раскрыты перспективы дальнейших исследований в данном направлении.

Основные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенного исследования научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертанта оформлен в соответствии с установленным государственным стандартом, изложен на 26 страницах и полностью отражает содержание представленной диссертационной работы.

Замечания и вопросы по диссертации

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с правилами, принципиальных замечаний нет. Имеются следующие вопросы по выполненному исследованию, которые не снижают его ценности:

1. Чем обусловлен объем выборки в 175 пациентов?

- Учитывалась ли соискателем вероятность получения ложноположительных результатов? Вводились ли какие-либо поправки при расчетах, чтобы нивелировать вероятность получения ложноположительных результатов?
- Какие перспективы дальнейших исследований в данной области имеются по мнению соискателя и насколько применимы полученные результаты для других этно-территориальных групп России?

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, заключающееся в выявлении молекулярно-генетических маркеров риска рестеноза внутри стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца, что имеет важное значение для современной медицины и генетики. 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 03.07.2023 г., а ее автор, Тимижева Калима Бадинокловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. Генетика и 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры медико-биологических дисциплин федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор медицинских наук (03.02.07 - генетика), доцент

Пономаренко Ирина Васильевна

6 февраля 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел: +7(472)230-12-11. Эл. почта: Info@bsu.edu.ru

Личную подпись удостоверяю Ведущий специалист по кадрам департамента управления персоналом	<i>Пономаренко И.В.</i>
	<i>Ирина Васильевна Пономаренко</i>
	« 06 » 02 2024 г.

