

Отзыв официального оппонента

доктора биологических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биологических микрочипов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук Наседкиной Татьяны Васильевны на диссертационную работу Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

Диссертация А.А. Королевой посвящена актуальной теме, связанной с развитием персонифицированных подходов к ведению онкологических пациентов. Тромботические осложнения у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, включая коронарные в церебральные тромбозы, тромбоэмболию легочной артерии обуславливают значительный процент случаев послеоперационной летальности.

Клинические факторы сердечно-сосудистого риска такие, как нарушения ритма работы сердца, тяжесть дисфункции левого желудочка, коронарная недостаточность, а также иммунобиохимические показатели, не всегда позволяют прогнозировать развитие жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. В тоже время, накоплено большое количество данных о наследственной предрасположенности к тромбофилии, выявлены генетические факторы риска развития тромботических осложнений, которые в определенной степени используются в клинической практике, в частности, в акушерстве и гинекологии.

Однако роль полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии тромботических осложнений у онкологических больных изучена гораздо в меньшей степени, также отсутствуют рекомендации в отношении генетического тестирования на предрасположенность к тромбофилии у пациентов онкологического профиля.

Таким образом, цель и задачи диссертационной работы А.А.Королевой, связанные с определением молекулярно-генетических факторов системы гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации, представляются важными и актуальными.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Королёвой А.А. связана с тем, что впервые в российской популяции проведено исследование по оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с учётом генетической предрасположенности к тромбофилии, ассоциированной с полиморфизмом генов системы гемостаза.

Получены данные о частотах аллелей генов *FII G20210A*; *FV G1691A*; *FVII G10976A (Arg353Gln)*; *FXIII G103T*; *FGB G(-455)A*; *ITGA2 C807T*; *ITGB3 T1565C*; *SERPINE1 (PAI-1) 4G(-675)4G*) у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации, а также выявлены генотипы со статистически значимым риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза вен и ТЭЛА у этой категории пациентов.

В работе продемонстрированы перспективы предоперационного генетического тестирования аллельных вариантов генов системы гемостаза для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с раком желудка, пищевода, лёгкого, что создаёт возможность разработки персонализированных подходов к профилактике сердечно-сосудистой патологии у носителей генетических маркеров повышенного риска тромбообразования.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

В исследование включено 223 пациента, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование, при этом группа пациентов с тромботическими осложнениями составила 109 пациентов, контрольная группа пациентов, не имевших осложнений в послеоперационном периоде, составила 114

человек. Таким образом, диссертационная работа Королёвой А.А. включила достаточный по объему клинический материал. Сбор клинического материала и методика проведения молекулярно-генетического анализа соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобным исследованиям, что обеспечило достоверность результатов генетического тестирования. Статистическая обработка данных была проведена с использованием современного программного пакета STATISTIKA 10.

Таким образом, высокий методический и научный уровень проведения самого исследования, обработки и представления полученных данных позволяет считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выводы и практические рекомендации логичны и полностью соответствуют полученными результатами.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

По результатам выполненной работы автором предложены практические рекомендации по внедрению предоперационного генетического тестирования на наличие генетической предрасположенности к тромбофилии у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

Основные результаты и положения диссертационной работы А.А. Королёвой были представлены на научной конференции с международным участием.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 90 страницах машинописного текста, включает введение, три главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. В списке литературы приведены 20 отечественных и 114 зарубежных источника. В диссертации представлен 1 рисунок и 13 таблиц.

Во введении автор представляет актуальность исследования, определяет цель и задачи исследования, а также научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В главе Обзор литературы автор проводит развернутый анализ современной научной литературы в области исследования. В этой главе описана роль молекулярно-генетических факторов в развитии тромботических осложнений у онкологических больных, представлены актуальные данные о связи полиморфных маркеров генов системы гемостаза с развитием ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Отмечена общая тенденция научных исследований в этой области, направленная на выявление носительства спектра прокоагулянтных мутаций у конкретного пациента и учет сложных взаимодействий между различными аллельными вариантами риска исследуемых генов.

В главе Материалы и методы исследования представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование. Приведены клинические данные пациентов, отмечен семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Всего представлено 223 пациента, из них 109 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 81 пациент контрольной группы без осложнений и сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе, а также 33 пациента без патологии, но имеющих отягощенный семейный анамнез. Описаны методы исследования, представлена характеристика полиморфизмов системы гемостаза, включенных в панель генетического тестирования. Приведены принципы статистической обработки полученных данных, на основании которых можно судить о достоверности полученных результатов.

В главе Результаты исследования представлены полученные автором данные по определению полиморфизмов генов системы гемостаза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Проведен детальный анализ результатов генотипирования 223 больных раком желудка, лёгкого или пищевода, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение.

Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, венозного тромбоза и ТЭЛА у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

В «Заключении» автор обобщает результаты своего исследования и анализирует данные о частотах аллельных вариантов генов системы гемостаза в различных группах пациентов. Также автор обсуждает полученные в настоящем исследовании данные в сравнении с данными мировой литературы. Это позволяет обосновать основные положения диссертации и сделать выводы о роли генетических вариантов в развитии сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть проведенного исследования.

Основные данные выполненной диссертационной работы опубликованы в научной печати и доложены на научных конференциях. Автореферат, в целом, отражает суть и основные положения диссертационной работы.

Замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Вместе с тем, имеется ряд замечаний рекомендательного характера.

- 1) При одновременном исследовании нескольких диагностических маркеров принято вводить поправку для множественных сравнений (критерий Бонферрони), которая позволяет корректировать выявленный уровень статистической значимости в зависимости от числа выполненных в одном исследовании тестов. В данной работе автором не была выполнена эта процедура, желательно применять такую поправку в дальнейших исследованиях.
- 2) Для оценки статистической значимости полученных результатов автором использован критерий хи-квадрат. В то же время, интерес представляет также оценка степени риска развития осложнений, то есть величина отношения шансов (odds ratio), которая позволяет количественно

определить силу связи между наличием аллельного варианта и развитием сердечно-сосудистой патологии.

- 3) Также представляется возможным проведение более детального анализа одновременного носительства нескольких аллелей риска (автором используется термин синергизм генетических факторов риска), а также оценки совокупного риска в зависимости от сочетания тех или иных аллельных вариантов генов системы гемостаза, с учетом клинических характеристик пациента.

Высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления от диссертационной работы и не оказывают влияния на основные результаты и выводы.

Заключение

Диссертационное исследование Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования. Проведенное исследование вносит весомый научный вклад и является значимым в области клинической онкологии, а также представляет интерес для практической применения в клинической практике. Работа безусловно заслуживает положительной оценки по актуальности решаемых задач, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости.

Диссертационная работа Королёвой А.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Королёва А.А, заслуживает присуждения ему ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор

Т.В. Наседкина Татьяна Васильевна
«*21*» *марта* 20*23* г.

Подпись д.б.н., профессора Наседкиной Т.В. заверяю

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, кандидат ветеринарных наук



Бочаров Александр Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН).

Адрес: 119991, г.Москва, ул.Вавилова, д.32, тел. 8(499)135-23-11, e-mail: isinfo@eimb.ru