

ОТЗЫВ

заместителя директора Института кардиохирургии имени В.И. Бураковского, руководителя клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава Российской Федерации, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, академика Российской Академии Наук Бузиашвили Юрия Иосифовича на автореферат диссертационной работы Королёвой Анны Анатольевны на тему: «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия.

В структуре смертности онкологических больных тромботические осложнения занимают второе место. Риск развития данных состояний при наличии злокачественной неоплазии многократно превышает общепопуляционные риски. У абсолютного большинства онкологических пациентов уже на догоспитальном этапе наблюдаются признаки гиперкоагуляции и хронического внутрисосудистого свертывания крови. Однако вопрос профилактики данных состояний в настоящее время во многом остается открытым. Прежде всего это касается наиболее информативных детерминант, позволяющих своевременно оценить риск тромбоза, нарастающей тромбогенности крови, требующей коррекции, а также состояния тромботической готовности.

В связи с этим актуальность представленной работы, целью которой является поиск ассоциации мутаций в генах системы гемостаза с повышенным риском развития венозного и артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, в отношении которых проводится радикальное хирургическое лечение, сопряженное с

большими рисками сердечно-сосудистых осложнений, современна и неоспорима.

Научная новизна представленной работы заключается в выявлении ранее не учитываемого молекулярно-генетического фактора прогноза развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных. На основании этого установлены группы пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, которым следует выполнять ДНК-диагностику полиморфизмов генов системы гемостаза в предоперационном периоде с целью оценки риска развития венозного тромбоза, ишемического инсульта и инфаркта миокарда в периоперационном периоде.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования – 223 пациента, комплексной методикой обследования больных, данных молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов системы гемостаза, применением адекватных методик статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 3 опубликованных работах, из них 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации в целом отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6.- Онкология, лучевая терапия. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для онкологии и

практического здравоохранения: определены молекулярно-генетические факторы системы гемостаза, ассоциированные с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации.

По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация 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, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия.

Заместитель директора Института кардиохирургии
имени В.И. Бураковского,
руководитель клинико-диагностического отделения
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
д.м.н., профессор, академик РАН

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

Бузиашвили Юрий Иосифович

17.03.2023г.

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Бузиашвили Ю.И. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
д.м.н.



Сокольская Надежда Олеговна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
121552, г. Москва, Рублёвское шоссе, дом 135, тел. +7(495) 414-78-25
E-mail: info@bakulev.ru
bakulev.ru

ОТЗЫВ

заведующего кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава Российской Федерации, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Лауреата Премии Правительства России в области образования, доктора медицинских наук, профессора Сельчука Владимира Юрьевича на автореферат диссертационной работы Королёвой Анны Анатольевны на тему: «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия.

Злокачественная неоплазия является одним из ведущих факторов развития венозного тромбоза, а также потенцирует риск развития тромботической окклюзии артериального русла. Помимо прокоагуляционного эффекта злокачественной клетки, среди факторов риска тромботических состояний онкологических больных выделяют: хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, катетер-ассоциированные вмешательства, локализацию и гистологический тип опухоли, стадию и длительность заболевания, такие биомаркеры как высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора и др. Вместе с этим, пациент-ассоциированными рисками признаны также такие сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, как инфаркт миокарда, инсульт, венозные тромботические осложнения.

Вместе с этим, в настоящее время нет данных о необходимости протокола тестирования онкологических больных на генетическую предрасположенность к тромботическим состояниям, несмотря на то, что ряд полиморфизмов генов системы гемостаза относят к безусловно доказанным факторам высокого кумулятивного тромботического риска, а белки, кодируемые данными генами, являются непосредственными звеньями в каскадах патологической гиперкоагуляции при неопластических процессах.

Проблема тромботических состояний в онкологии требует в том числе более глубокого изучения индивидуальных факторов риска с оценкой преобладающих механизмов тромбообразования и целенаправленным воздействием на них.

В связи с этим, актуальность представленной диссертационной работы Королёвой А.А., целью которой является определение молекулярно-генетических факторов системы гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации - очевидна.

Автореферат имеет традиционную структуру, изложен на 21 странице, включает общую характеристику работы, разделы «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», выводы, практические рекомендации, список научных работ, опубликованных по теме диссертации, содержит 8 таблиц.

Работа основана на данных 223 пациентов со злокачественными опухолями желудка, лёгкого, пищевода, которым было проведено радикальное хирургическое лечение в 2018-2019гг.

Научная новизна работы заключается в обнаружении статистически значимой зависимости повышенной частоты развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации от носительства протромботических мутаций в генах системы гемостаза. Впервые в России определена частота аллельных вариантов генов системы гемостаза (*FII G20210A*; *FV G1691A (Arg506Gln)*; *FVII G10976A (Arg353Gln)*; *FXIII G103T (Val34Leu)*; *FGB G(-455)A*; *ITGA2 C807T (Phe224Phe)*; *ITGB3 T1565C (Leu33Pro)*; *SERPINE1 (PAI-1) 4G(-675)4G*) у оперированных онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации, а также выявлены генотипы со статистически значимым риском развития тяжёлых сердечно-сосудистых

осложнений у этой категории пациентов. Кроме того, определена значимость синергизма генетических факторов тромбофилии в развитии артериального и венозного тромбоза. Впервые в российской популяции выявлен ранее не учитываемый генетический фактор прогноза развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений среди онкологических больных. Кроме того, по результатам исследования определены группы онкологических пациентов, которым может быть рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование для дальнейшей оценки риска развития тромботических осложнений в периоперационном периоде.

Принципиальных замечаний к работе нет. Автореферат и печатные работы соискателя (3 опубликованные работы, из них 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России) полностью отражают содержание диссертации. Полученные результаты достоверны, научные положения обоснованы, выводы полностью соответствуют задачам исследования.

Диссертационная работа Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук С.С. Герасимова и доктора медицинских наук Л.Н. Любченко, в которой решена актуальная научная задача определения роли генетического фактора в риске развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, имеющая важное значение для клинической онкологии и практического здравоохранения.

Диссертация по своей актуальности, уровню и объёму проведённых исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости 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, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Заведующий кафедрой онкологии
ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
д.м.н., профессор**

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Сельчук Владимир Юрьевич

15.03.2023г.

Подпись д.м.н., профессора Сельчука В.Ю. «заверяю»

**Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Заслуженный врач России,
д.м.н., профессор**



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел. 8-495-609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

www.msmsu.ru