

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Елисейевой Людмилы Николаевны на диссертационную работу Айрапетян Лидии Артуровны: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность темы диссертации

В последнее время наблюдается заметное увеличение пациентов с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани. Не вызывает сомнения, что данная патология является междисциплинарной проблемой, охватывающей интересы специалистов разной направленности.

Симптоматика соединительнотканной дисплазии разнообразна, объединяет множество признаков с разной степенью их выраженности у отдельных пациентов, что затрудняет логическое объединение этих проявлений в системную патологию. Учитывая широкую представленность соединительной ткани в организме, её дисплазия является причиной осложненного течения заболеваний разных органов и систем и имеет высокую медико-социальную значимость.

Обследование пациентов с дисплазией соединительной ткани с кровоточивостью и тромбозами позволило ранее выделить группу мезенхимальных дисплазий, при которых нарушения в разных звеньях системы свертывания крови характеризуются не только сосудистыми и тромбоцитарными, но и плазменными нарушениями. Однако несмотря на широкую распространенность тромбо-геморрагических осложнений при соединительнотканной дисплазии очень важная сторона их этиопатогенеза, а именно генетическая предрасположенность, остается пока недостаточно исследованной.

Поэтому изучение полиморфизмов генов системы гемостаза и цикла гомоцистеина, а также анализ возможных ассоциаций с дисплазией соединительной ткани облегчат прогнозирование тромбо-геморрагических осложнений при данной патологии.

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

Основные научные положения исследования, проиллюстрированные таблицами и рисунками, вытекающие из них выводы и практические рекомендации аргументированы, достоверны и не вызывают сомнений, так как базируются на достаточном клиническом материале (100 пациентов с дисплазией соединительной ткани и 100 здоровых людей). Работа проведена на высоком методическом уровне при использовании оптимального дизайна с рациональным формированием групп наблюдения и сравнения. Автором проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая изучение полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла, диагностический уровень которых представляется достаточным для получения достоверных результатов исследования. Анализируемый материал обобщен и обработан с применением современных статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка материала проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Основные положения работы имеют научное и практическое значение.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, теоретических расчетов был достаточен для обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Айрапетян Л.А. «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» оформлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, методов

исследования, главы собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 189 работ (91 на русском и 98 – на иностранном языке). Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 11 рисунками и 3 клиническими примерами.

Во введении подробно рассмотрена актуальность и степень разработанности проводимого исследования, конкретно и логично сформулированы цель и задачи для ее реализации. Четко определены основные положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость исследования, пути внедрения результатов работы в учебную деятельность и лечебную работу медицинских учреждений.

В обзоре литературы автор проводит разносторонний анализ современных данных отечественных и иностранных исследований, посвященных изучаемой проблеме. Необходимость диссертационного исследования достаточно полно доказана анализом литературы, в котором выделены проблемные места в изучении генетических предикторов тромбо-геморрагических осложнений при соединительнотканной дисплазии. Диссертант задается вопросом о возможности исследования полиморфизмов генов тромбофилии для каждого конкретного пациента с учетом признаков, диспластического синдрома или фенотипа, и приходит к выводу, что изучение предикторов тромбо-геморрагических осложнений при дисплазии соединительной ткани представляет интерес, так как позволит в реальной клинической практике спрогнозировать риск развития тромбозов или кровотечений у пациента.

Вторая и третья главы диссертационного исследования посвящены клинической характеристике и методам исследования. Представлены дизайн исследования, подробный анализ пациентов с учетом клинической картины и результатов спланированных лабораторно-инструментальных исследований, методы статистической обработки полученных результатов. Большое разнообразие клинических, лабораторных и инструментальных проявлений дисплазии соединительной ткани, наличие особенностей их течения создали необходимые предпосылки для объективного анализа собственных данных.

Использованные диссертантом методики современны и вполне адекватны поставленным задачам. Статистический анализ полученных результатов определил их несомненную научную достоверность.

В главе собственных данных показано, что полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677) ассоциированы с наличием в наследственном анамнезе тромботических или геморрагических проявлений и признаков дисплазии соединительной ткани. Автором обнаружена взаимосвязь мутаций генов тромбоцитарных рецепторов с женским полом у лиц с соединительнотканной дисплазией, а также с малыми аномалиями сердца. Диссертантом выявлены ассоциации полиморфизмов генов проконвертина (FVII), фибриназы (FXIII A1), тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2), проакцелерина (FV) (Лейден), фибриногена (FGB) с феноменом тонкой кожи (иногда в сочетании с синячковостью), другие ассоциации генов тромбофилии с внешними стигмами. В главе также представлена взаимосвязь комплекса зубных аномалий с полиморфизмами генов метаболизма гомоцистеина.

Обсуждая полученные результаты, автор анализирует выявленные полиморфизмы генов тромбофилии и ассоциации с проявлениями дисплазии соединительной ткани и сопоставляет с данными других авторов. Результатом этого явилось выдвижение важных в научном и в практическом отношении положений. В заключении диссертационного исследования автором сформулированы выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из материалов исследования и полностью отвечающие поставленным цели и задачам, сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Настоящее исследование носит как фундаментальный характер, поскольку направлено на изучение генетических предикторов тромбогеморрагических осложнений при дисплазии соединительной ткани, так имеет и прикладное значение, поскольку представлены возможности применения выявленных изменений в практической медицине.

Научная новизна полученных данных

Диссертационная работа отличается новизной подходов к решению поставленных задач. Автором впервые установлена высокая частота встречаемости полиморфизмов генов ITGA2, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) у пациентов с внешними и висцеральными признаками соединительнотканной дисплазии. Доказана ассоциация при дисплазии соединительной ткани гомозиготных по аллелю «риска» генотипов генов тромбоцитарных рецепторов с женским полом. Впервые продемонстрирована максимально высокая встречаемость мутаций генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену, фактора свертывания XIII и генов ферментов фолатного цикла при фенотипе повышенной диспластической стигматизации и генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов при наличии в наследственном анамнезе у пациентов тромбо-геморрагических проявлений и/или семейных признаков дисплазии соединительной ткани. Впервые доказаны ассоциации феномена тонкой кожи с полиморфизмом максимального количества генов и их комбинаций, включая гены с тромботической и геморрагической направленностью действия, а также других генов тромбофилии с внешними стигмами соединительнотканной дисплазии. Впервые показано, что наибольшее количество стигм дисэмбриогенеза (внешних, висцеральных) ассоциируется с полиморфизмами генов ITGA2, фибриногена и протромбина (FII). Впервые выявлены ассоциации висцеральных стигм дисплазии соединительной ткани с мутациями генов тромбофилии: изолированного митрального пролапса с полиморфизмами генов протромбина, фибриногена, тромбоцитарных рецепторов, метилентетрагидрофолатредуктазы, аномально расположенных хорд – с генами гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, аномалий структуры, расположения почек – с геном фибриногена, аномалий жёлчного пузыря – с мутациями генов протромбина и ITGA2.

Практическая значимость результатов исследования

Полученные в работе данные имеют важное значение для практического здравоохранения. Предложенные автором рекомендации внедрены в практику системы образования и медицинского наблюдения. Полученные результаты позволяют включить исследование генов системы гемостаза и фолатного цикла в алгоритм обследования пациентов с соединительнотканной дисплазией с целью прогнозирования и, возможно, вторичной профилактики тромбо-геморрагических осложнений.

Внедрение проведенных исследований в практику

Результаты комплексного исследования Л.А. Айрапетян внедрены в практику работы отделений ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя, МБУЗ «Городская поликлиника №19» г. Краснодара. Итоговые материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, что повышает учебную составляющую педагогического процесса.

Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов научных исследований. В них полностью раскрыты основные положения диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на региональных, федеральных конференциях и съездах терапевтов.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и объективно отражают основное содержание диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет. К отдельным недостаткам диссертации можно отнести опечатки, стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертации. В процессе анализа диссертации возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер:

1. Известна роль генов плазменного и тромбоцитарного компонентов гемостаза в манифестации тромбозов и геморрагий. Какой вклад в развитие этих осложнений вносят мутации генов ферментов фолатного метаболизма?

2. Исследуемые Вами гены тромбофилии у пациентов с дисплазией соединительной ткани имеют мутации только одной направленности или в гене могут иметь место полиморфизмы, как повышающие, так и снижающие риск тромбозов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Айрапетян Лидии Артуровны: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на современном уровне решена актуальная научная задача по изучению ассоциаций полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с проявлениями соединительнотканной дисплазии, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней и практического здравоохранения.

По своей актуальности, форме, научной цели, задачам, глубине и объёму проведенных исследований, а также научной и практической значимости результатов диссертация Айрапетян Лидии Артуровны: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Айрапетян Лидия Артуровна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук по специальности 14.01.05 (3.1.20) – кардиология, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елисеева Людмила Николаевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

350063, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4, тел.: (861) 268-36-84, факс: (861) 268-32-84, e-mail: corpus@ksma.ru, сайт: <https://www.ksma.ru/>