

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Чернышовой Татьяны Евгеньевны на диссертацию Айрапетян Лидии Артуровны «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), являющаяся генетически детерминированной и/или врожденной аномалией структуры и функции соединительной ткани, характеризуется разнообразием не только диспластических синдромов и фенотипов, но и клинической симптоматики. Подобное разнообразие обусловлено поражением соединительной ткани, затрагивающим практически все органы и системы.

Среди клинических проявлений ДСТ отмечены как геморрагии, так и тромбозы. Актуальность проблемы обусловлена еще и тем, что отсутствие тромбоза в анамнезе не исключает возможность развития кровотечений или тромбозов, например, при оперативных вмешательствах, беременности, родах. Очевидна необходимость учета всех факторов, участвующих в развитии нарушений гемостаза.

Изучение генетически обусловленных аномалий в системе гемостаза представляется одним из перспективных направлений профилактики тромбозов. Ранее выявление полиморфизмов генов системы гемостаза и цикла гомоцистеина у пациентов с ДСТ, особенно молодого возраста, путем проведения генетического анализа может способствовать доклинической диагностике нарушений в системе

гемостаза и первичной профилактике геморрагических и тромботических проявлений.

Работы, посвященные изучению полиморфизмов генов системы гемостаза и цикла гомоцистеина при ДСТ, единичны, не дают четкого представления о связи с клинико-фенотипическими особенностями. Следовательно, имеется настоятельная необходимость улучшения способов диагностики и стратификации риска у данной категории пациентов на основе использования сведений о генетических нарушениях в системе гемостаза.

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

Автором проведен тщательный анализ современных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. Объем проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований представляется достаточным для обоснования научных положений, выносимых на защиту: в исследование включены 100 пациентов с ДСТ и 100 здоровых добровольцев группы контроля, использованы современные высокоинформативные и адекватные поставленным задачам методы диагностики. Анализируемый материал обобщен, выполнен тщательный статистический анализ, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Научные положения диссертации обоснованы и логичны, базируются на использовании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Все это позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые проведено комплексное исследование полиморфизмов генов, контролирующих плазменное и тромбоцитарное звенья гемостаза, фибринолиз, а также ферменты фолатного цикла. Типированы генотипы генов фибриногена (*FGB*: -455G/A), протромбина (*FII*: 20210G/A), проакцелерина (*FV*: 1691G/A), проконвертина (*FVII*: 10976G/A), фибриназы (*FXIII A1*:G/T), тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2*: 807C/T), тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*: 1565T/C), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*:-675 5G/4G), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*: 677C/T, *MTHFR*: 1298A/C), метионин-синтазы (*MTR*: 2756A/G), метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*: 66A/G). Представлена оценка полученных результатов в зависимости от пола, диспластического фенотипа, отдельных фенотипических признаков, тромбгеморрагических проявлений в наследственном анамнезе и/или семейных признаков ДСТ. Так, у женщин с ДСТ отмечена более высокая частота полиморфизмов в генах *ITGA2* и *ITGB3*; случаи фенотипа повышенной диспластической стигматизации ассоциированы с полиморфизмами в генах *ITGB3*, *FXIII A1* и генов метаболизма гомоцистеина, пролапса митрального клапана – с генами *FII*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *MTHFR*; при наличии в наследственном анамнезе тромбгеморрагических проявлений и/или семейных признаков ДСТ зарегистрирована более высокая частота полиморфизмов в генах *ITGA2* и *ITGB3*. Окончательным этапом исследования стала разработка нового диагностического подхода к обследованию молодых пациентов с ДСТ, заключающегося в поиске конкретных тромбофилических аномалий с учетом особенностей фенотипических признаков.

Значимость для науки и практики и возможные конкретные пути использования результатов диссертации

Результаты диссертационной работы Л.А. Айрапетян адекватны поставленным задачам и представляют интерес, как для научной, так и для практической деятельности. Научно обоснована необходимость определения признаков ДСТ для прогнозирования полиморфизмов конкретных генов, контролирующих систему гемостаза, и последующего формирования групп риска тромботических или геморрагических проявлений. Раннее выявление генотипов, ответственных за нарушения в системе гемостаза, путем проведения генетического анализа с актуализацией первичной профилактики, способно предотвратить развитие тромбогеморрагических осложнений и, тем самым, снизить риск их развития, например, при оперативных вмешательствах, родах, что может быть экономически эффективной стратегией.

Оценка содержания диссертации

Результаты работы оформлены в виде рукописи объемом 163 страницы машинописного текста, иллюстрированы 30 таблицами и 11 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных описанию материала, методов исследования и собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 91 отечественных и 98 зарубежных источников.

Во *введении* автором убедительно обоснована актуальность, подробно рассмотрена степень разработанности выбранной темы, конкретно и логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость исследования, указаны методы апробации диссертационной работы, определены пути внедрения результатов исследования в учебную деятельность и лечебную практику медицинских учреждений.

В *первой главе* представлен подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Приводятся современные сведения о ДСТ. Констатируется, что нарушения гемостаза при врожденной дисплазии составляют звенья единого, многообразного патогенетического каскада нарушения структуры и функции соединительной ткани. Рассмотрены основные характеристики полиморфизмов генов, кодирующих факторы звеньев гемостаза. Автором систематизированы результаты исследований, посвященных изучению роли генетических нарушений в системе гемостаза и их вкладу в развитие тромбогеморрагического синдрома при ДСТ, отмечена недостаточность информации по данному вопросу.

Обзор литературы написан в дискуссионном плане и в современном научном стиле, что свидетельствует об ориентированности диссертанта в информационном пространстве рассматриваемой проблемы.

Вторая и третья главы посвящены описанию клинической характеристике больных и методам исследования. В них представлен дизайн исследования, четко изложены критерии включения и невключения, охарактеризованы репрезентативная выборка больных и группа контроля, достаточно подробно описаны методы исследования, указаны критерии применяемого статистического анализа. Следует отметить, что одним из достоинств работы является исключение приобретенной тромбофилии, что позволило автору сосредоточиться на изучаемых показателях только у пациентов с наследственными формами гемостазиологических нарушений.

В *четвертой главе*, посвященной результатам собственных наблюдений, проведен анализ распространенности полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов у пациентов с ДСТ. Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов тромбофилических генов с внешними проявлениями ДСТ. Рассмотрены вопросы взаимосвязи полиморфизмов генов системы гемостаза с висцеральными признаками

соединительнотканной дисплазии. Оценена возможность использования признаков ДСТ для прогнозирования полиморфизмов в конкретных генах системы гемостаза. На основании полученных результатов диссертантом разработаны дополнительные критерии риска гемостазиологических нарушений, предложена риск-стратификация пациентов в отношении тромбогеморрагических осложнений. Результаты подкреплены наглядными схемами и таблицами, клиническими примерами.

В заключении автором проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. В процессе обстоятельного обсуждения выдвинут ряд вполне обоснованных оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. *Выводы* полностью соответствуют поставленным задачам. Они сформулированы конкретно и логично следуют из содержания диссертации. *Практические рекомендации* написаны в соответствии с полученными результатами. Сформулированы перспективы *дальнейшей разработки темы* диссертационного исследования.

Полнота опубликования и внедрение в практику результатов научных исследований

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты научных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в базу Scopus. Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на съездах, конгрессах и конференциях, в том числе всероссийского и международного уровня.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, используются в практической работе врачей ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» и «Краевой клинический

кардиологический диспансер» г. Ставрополя, МБУЗ «Городская поликлиника №19» г. Краснодара, а также в учебном процессе на кафедрах госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Айрапетян Л.А. полностью отражает содержание диссертации и оформлен согласно принятым требованиям. Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате.

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, при изучении диссертации возник вопрос, на который хотелось бы получить разъяснения диссертанта.

1. Какова возможность широкого практического применения Ваших результатов в настоящее время?
2. Какое значение для здравоохранения имеет или может иметь Ваше исследование?

Вопрос носит дискуссионный характер и на общую положительную оценку работы не влияет.

Заключение

Диссертационная работа Айрапетян Л.А. «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи клинической медицины по ранней диагностике нарушений в системе гемостаза при дисплазии соединительной ткани, что имеет важное значение для внутренних болезней и медицины в целом.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Айрапетян Л.А. «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» соответствует специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539, 16.09.2022 г. № 1690), предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности 14.01.04 (3.1.18) – внутренние болезни, профессор, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
Чернышова Татьяна Евгеньевна

«01» 03 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Т.Е. Чернышовой заверяю: Документовед общего отдела



О.А. Рычкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
426034, Удмуртская республика, г. Ижевск, улица Коммунаров, д. 281.
Тел.: 8 (3412) 52-62-01, e-mail: rector@igma.udm.ru
Официальный сайт организации: <http://www.igma.ru>