

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Черновой Екатерины Владимировны
на тему: «Частота встречаемости и клиническое значение генетических
полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда»

ПРЕДСТАВЛЕННОЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы. Широкое внедрение в клиническую практику антикоагулянтной и антиагрегантной терапии позволило добиться значительных успехов в лечении и профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и создало риск развития спонтанных и/или трудно контролируемых кровотечений.

Наиболее распространенной геморрагической коагулопатией является болезнь Виллебранда – наследственное нарушение гемостаза, обусловленное количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда, одного из важнейших белков свертывающей системы крови. Клинической особенностью болезни Виллебранда является «мягкий» и «спонтанный» характер геморрагического диатеза. Известен факт развития геморрагического диатеза, иногда значительного, у пациентов с болезнью Виллебранда в ответ на назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты, что хорошо объясняется наличием у пациентов с болезнью Виллебранда дисфункции тромбоцитов.

В последние годы большое внимание уделяется изучению полиморфизма генов фактора V G1691A (FV Leiden), протромбина G20210A (FII G20210A), тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений и/или репродуктивных проблем у женщин, для объяснения патогенеза которых предлагается тромбоотический механизм. В тоже время, описано несколько случаев носительства гетерозиготных мутаций гена фактора V G1691A (FV Leiden) или гена протромбина G20210A (FII

G20210A) у пациенток с болезнью Виллебранда и достаточно яркими проявлениями геморрагического диатеза.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным исследование частоты встречаемости основных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (G1691A (FV Leiden) и G20210A (FII G20210A)), а также частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) и оценка их влияния на проявление геморрагического диатеза и лабораторные показатели у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Научная новизна исследования и научных результатов. Впервые на большой и нозологически однородной группе пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, продемонстрирована высокая частота встречаемости гомозиготной мутации гена фактора V (A506G) (мутация Лейден) (генотип A/A) и гетерозиготной мутации (генотип A/G) – 2,2 % и 8,8 % (соответственно), а также высокая частота встречаемости гетерозиготной мутации гена протромбина (G20210A) (генотип A/G) - 13,9 %. Данные показатели были достоверно выше по сравнению с аналогичными, исследованными в группе здоровых женщин - доноров крови.

Впервые при выполнении клинко-лабораторного сопоставления продемонстрировано, что носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FVLeiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшало выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа и не оказывало какого-либо влияния на лабораторные характеристики основных свертывающих факторов, таких как антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин ко-факторная активность фактора Виллебранда (vWF:RCo) и прокоагулянтную активность фактора VIII (FVIII:C).

Впервые продемонстрировано, что частота встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) у пациенток с диагностированной болезнью

Виллебранда 1 типа не имеет статистически значимых различий с таковой у здоровых женщин – доноров крови и является широко распространенным явлением, не оказывающим какого-либо видимого влияния на степень выраженности геморрагического диатеза и лабораторные характеристики основных свертывающих факторов, такие как антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин кофакторная активность фактора Виллебранда (vWF:RCo) и прокоагулянтную активность фактора VIII (FVIII:C). При этом генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора GPIIb/IIIa, частота встречаемости которого у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа составила 23,5%, что было достоверно выше по сравнению с частотой встречаемости данного генотипа у здоровых женщин-доноров крови, но также не оказывало какого-либо влияния на клинические проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в доказательстве того, что мутации гена FV Leiden, гена FII G20210A, генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) не оказывают влияния на степень выраженности геморрагического диатеза, а также лабораторные характеристики свертывающей системы крови (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Результаты исследования дополняют современные представления о роли полиморфизма генов клоттинговых факторов и генов тромбоцитарных рецепторов в реализации гемостатического потенциала свертывающей системы крови и значительной роли функциональной активности фактора Виллебранда в реализации геморрагического фенотипа у человека.

Реализация и апробация результатов исследования.

В опубликованных по теме диссертации 6 печатных работах (из них 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования

Российской Федерации), содержатся все основные положения диссертационного исследования.

Результаты, полученные в процессе выполнения работы, были представлены на 91 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Мечниковские чтения (Санкт-Петербург, 2018), объединенном Конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018).

Основные положения научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Результаты исследования применяются в лечебно-диагностической работе СПб ГБУЗ «Городская больница №26».

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, глав обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования, заключения, практических рекомендаций и библиографии. Диссертационная работа изложена на 106 страницах машинописного текста. Список литературы включает 120 источников литературы, из них 22 отечественных и 98 иностранных. Работа содержит 1 рисунок и 13 таблиц. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Е.В. Черновой полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертация Черновой Екатерины Владимировны «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда», научный руководитель доктор медицинских наук, профессор А.В. Колосков, является научной квалификационной работой, в которой содержится

решение научной задачи оценки частоты встречаемости и клинического значения основных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (FV Leiden и FII G20210A), и полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIb (A1/A2), интегрин α -2 GPIa (C807T), GPIIb (1a/1b) у пациенток с болезнью Виллебранда I типа, имеющая важное значение для гематологии.

Диссертация соответствует критериям установленным п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденными постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, в редакции постановления Правительства РФ №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» от 21 апреля 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

20 апреля 2020 г.

Официальный оппонент
Доктор биологических наук,
Руководитель лаборатории молекулярной генетики
ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии ФМБА России»
Мартынкевич Ирина Степановна
Специальность «Гематология и переливание крови» (14.01.21)

Подпись Мартынкевич Ирины Степановны заверяю:
Ученый секретарь
ФБГУ РосНИИГТ ФМБА России

д.м.н. Павлова И.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического
агентства»
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-ая Советская, д.16, тел. +7(812)717-07-97;
e-mail: mis2907@mail.ru, сайт: www.bloodscience.ru