

Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Черновой Е.В. на тему «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда» по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Решением диссертационного совета Д 208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.10.2020г., протокол № 122, **Черновой Екатерине Владимировне** присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови. Присутствовали 17 членов диссертационного совета, из них по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови -5.

	Ф.И.О.		Специальность
1	Трофимов Василий Иванович (председатель)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
2	Смирнов Алексей Владимирович (зам.председателя)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
3	Марченко Валерий Николаевич (ученый секретарь)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
4	Байкоа Вадим Валентинович	Доктор медицинских наук, доцент	14.01.21 медицинские науки
5	Добронравов Владимир Александрович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
6	Зарайский Михаил Игоревич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
7	Зубаровская Людмила Степановна	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
8	Кучер Анатолий Григорьевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
9	Лукичев Борис Георгиевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
10	Мамаев Николай Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
11	Минеев Валерий Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки

12	Моисеев Сергей Иванович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
13	Нагибович Олег Александрович	Доктор медицинских наук, доцент	14.01.29 медицинские науки
14	Румянцев Александр Шаликович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
15	Шاپорова Наталия Леонидовна	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
16	Шишкин Александр Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
17	Эмануэль Владимир Леонидович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки

Результаты голосования: за – 14, против – 3, недействительных бюллетеней – 0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.090.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 12 октября 2020 протокол № 122 о присуждении Черновой Екатерине Владимировне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация: «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда» по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови принята к защите «27» февраля 2020 года протокол № 114 диссертационным советом Д 208.090.01, на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; 197022, ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург; Приказ о создании диссертационного совета № 401-НК от 12.08.2013 года с частичными изменениями, согласно Приказа №630-НК от 23.06.2015 года.

Соискатель Чернова Екатерина Владимировна, 1984 года рождения; в 2007 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Пензенский государственный университет

по специальности лечебное дело. С 2016 по 2019 год обучалась в очной аспирантуре на кафедре гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Работает врачом-гематологом СПб ГБУЗ «Городская больница №26», по внешнему совместительству: ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Научный руководитель:

Колосков Андрей Викторович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Богданов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного медицинского образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Игорем Владимировичем Парамоновым указано, что диссертационная работа Чернова Е.В. является квалификационной работой, имеющей существенное социально-экономическое значение для гематологии, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи - оценка частоты встречаемости и клиническое значение основных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (FV Leiden и FII G20210A), и полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов GPIb (A1/A2), интегрин α -2 GPIa (C807T), GPIIb (1a/1b) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 имеет существенное значение в области клинической гематологии. Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертация Черновой Е.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени.

Соискатель имеет 6 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора

медицинских наук. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда / Е.В. Чернова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 73–80. Обзорная статья, в которой проанализирована роль фактора Виллебранда в обеспечении реализации механизма остановки кровотечений, процессе ангиогенеза, патогенезе венозных тромбозов, воспалительных процессов. Личное участие: 100%.

2. Колосков А.В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина / А.В. Колосков, Е.В. Чернова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т.63. – №3. – С. 250-257. Обзорная статья, в которой проанализирована роль фактора свертывания V, фактора II в свертывающей системе крови; роль мутаций FV Leiden, FII G20210A в развитии венозных тромбоэмболий, выкидышей у женщин, венозных тромбоэмболических событий у женщин во время беременности. Личное участие: 2 страницы из 8.

3. Чернова Е.В. Полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов GPIA, GPIB и GPIIIa у женщин с болезнью Виллебранда 1 типа / Е.В. Чернова, А.В. Колосков // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – Т.78. – № 2. – С. 63-67. В работе представлены результаты оценки частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIIa (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) у пациенток с диагностированной болезнью Виллебранда I типа. Личное участие: 100%.

4. Колосков А.В. Распространенность мутации гена фактора V (Лейден) и гена протромбина G20210A у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа / А.В. Колосков, Е.В. Чернова // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64. – №1. – С. 60–65. В работе представлены результаты исследования частоты встречаемости мутаций FV Leiden и FII G20210A у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа и их клинического значения. Личное участие: 2 страницы из 6.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №17», доктора медицинских наук, профессора А.В. Михайлова; заведующего лабораторией молекулярной генетики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», кандидата медицинских наук А.А. Лыцева; заведующей отделением гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», кандидата медицинских наук И.И. Зотовой; главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №26», доктора медицинских наук,

профессора В.И. Дорофеева, все дали положительные отзывы о диссертации, без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован научным вкладом в гематологию, в том числе в изучение заболеваний свертывающей системы крови.

Диссертационный совет отмечает наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем, оценённые на достоверность и новизну.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научно-практической задачи по изучению частоты встречаемости и клинического значения генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда. Полученные в ходе диссертационной работы результаты показывают, что у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа высокая частота встречаемости гомозиготной и гетерозиготной мутации гена FV Leiden и гетерозиготной мутации гена FII G20210A по сравнению с группой контроля здоровых женщин-доноров крови. Степень выраженности геморрагического диатеза а так же уровень лабораторных показателей (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа не зависит от полиморфизмов гена FV Leiden, гена FII G20210A и не является самостоятельным диагностическим и прогностическим маркером наследственной тромбофилии и/или тромботической предрасположенности.

Широкая встречаемость полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) как у пациенток с диагностированной болезнью Виллебранда 1 типа, так и у здоровых женщин-доноров крови в контрольной группе, а также отсутствие корреляционной связи между клиническими проявлениями геморрагического диатеза, а также лабораторными характеристиками свертывающей системы крови (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, не позволяет рассматривать изученные полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов как самостоятельные диагностические и/или прогностические маркеры. продемонстрировали, что носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшало выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, а также не оказывало влияния на лабораторные характеристики антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин ко-факторной активности 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 имела статистически значимых различий по сравнению с группой контроля здоровых женщин – доноров крови и является широко распространенным явлением, не оказывающим влияния на степень выраженности геморрагического диатеза и лабораторные характеристики (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C). При этом генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора

GP1IIa, частота встречаемости которого у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа была достоверно выше по сравнению с частотой встречаемости данного генотипа у здоровых женщин-доноров крови, но также не оказывало влияния на клинические проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшало выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, а также не оказывало влияния на лабораторные характеристики антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин ко-факторной активности фактора Виллебранда (vWF:RCo) и прокоагулянтную активность фактора VIII (FVIII:C).

Впервые продемонстрировано, что частота встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GP1IIa (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) у пациенток с диагностированной болезнью Виллебранда 1 типа не имела статистически значимых различий по сравнению с группой контроля здоровых женщин – доноров крови и является широко распространенным явлением, не оказывающим влияния на степень выраженности геморрагического диатеза и лабораторные характеристики (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C). При этом генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора GP1IIa, частота встречаемости которого у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа была достоверно выше по сравнению с частотой встречаемости данного генотипа у здоровых женщин-доноров крови, но также не оказывало влияния на клинические проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели.

Изложены результаты оценки частоты встречаемости и клинического значения основных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (FV Leiden и FII G20210A), и полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов GPIb (A1/A2), интегрин α -2 GPIa (C807T), GP1IIa (1a/1b) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Изучены генетические полиморфизмы FV Leiden и FII G20210A, полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов GPIb (A1/A2), интегрин α -2 GPIa (C807T), GP1IIa (1a/1b) и их влияние на клинико-лабораторные данные у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность СПб ГБУЗ «Городская больница №26». Основные положения научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа базируется на достаточном объеме проведенных исследований.

Идеи базируются на анализе практики, обобщении изученного опыта, анализе широкого спектра клинических и экспериментальных данных;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, адекватный набор оцениваемых показателей, выбор методов статистического анализа соответствует современному уровню науки и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации, соблюдены принципы доказательной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном изучении источников литературы, планировании диссертационного исследования. Создана база данных пациенток с болезнью Виллебранда, проведено обследование здоровых женщин – доноров крови контрольной группы и пациенток с болезнью Виллебранда. Выполнена апробация опросника для изучения геморрагического и тромботического диатеза. Осуществлен забор образцов крови для молекулярно-генетического исследования. Соискателем, выполнен сбор и анализ полученных в ходе диссертационного исследования результатов, проведена статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, и по своей актуальности, новизне и высокой практической значимости соответствует критериям, установленным п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 01 октября 2018 г. № 1168), а её автор Чернова Е.В. достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21-гематология и переливание крови.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты диссертации, недостоверных сведений не выявлено.

На заседании 12 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Черновой Е.В. ученой степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них по специальности 14.01.21- гематология и переливание крови 5 докторов наук, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета; проголосовали: «ЗА» присуждение ученой степени-14, «ПРОТИВ» присуждения ученой степени – 3, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор
12 октября 2020г.



В.И.Трофимов

В.Н. Марченко