

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Лугачёвой Юлии Геннадьевны
«Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с
состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у
пациентов с функционально единственным желудочком сердца»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и
14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).**

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны посвящена одной из актуальных проблем современной кардиологии – изучению молекулярно-генетических параметров системы гемостаза в аспекте носительства протромботических полиморфных вариантов генов у детей с врожденными пороками сердца, в том числе с функционально единственным желудочком сердца, имеющих высокий риск развития тромботических осложнений при оказании высокотехнологических видов медицинской помощи. Эти осложнения ассоциируются с высокой смертностью, сводя на нет успехи хирургического вмешательства и терапевтического лечения. Не менее важным фактом, определяющим актуальность данной диссертационной работы, является необходимость исследования управляемых (приобретенных) и неуправляемых (врожденных) факторов тромбогенного риска, позволяющих дать персонализированную оценку вероятности развития сосудистых событий. Особенно актуальным в данном научном исследовании является то, что раннее выявление возможных предикторов тромботических осложнений, своевременное проведение антитромботической терапии, позволит уменьшить частоту тромбозов у пациентов с функционально единственным желудочком сердца находящихся на этапах хирургической коррекции порока и значительно улучшить общий прогноз у детей с врожденными пороками сердца.

Кроме того хочется отметить, что данные об особенностях распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у пациентов с функционально единственным желудочком сердца изучены впервые, а сведения об их взаимосвязи с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза и их влияния на механизм формирования тромботических осложнений при врожденной сердечно-сосудистой патологии – раритетны.

Таким образом, молекулярно-генетические, клинические, лабораторные исследования, проведенные в работе Лугачёвой Ю.Г., составляют основу нового научно-практического направления – предиктивной медицины.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоинство и научная новизна диссертационного исследования Лугачёвой Ю.Г. заключается в комплексной оценке системы гемостаза и молекулярно-генетических протромботических факторов у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Автором впервые представлены данные о частоте распределения полиморфных вариантов генов факторов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза: *FII* (фактор II), *FV* (фактор V), *FVII* (фактор VII), *FXIII* (фактор XIII), *FGB* (фактор I), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена I типа) и *ITGA2* (рецептор тромбоцитов к коллагену), *ITGB3* (рецептор тромбоцитов к фибриногену).

Впервые проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR* 677 C>T (метилентетрагидрофолат-редуктазы), *MTHFR* 1298 A>C (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTR* 2756 A>G (B₁₂-зависимой метионинсинтазы), *MTRR* 66 A>G (метионинсинтазыредуктазы) у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

В ходе диссертационного исследования Лугачёвой Ю.Г. сделан вывод о том, что распределение полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза, а также генов ферментов фолатного цикла в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца является сопоставимым с таковым в группе практически здоровых детей.

Впервые получены данные о взаимосвязи носительства генотипов гена коагуляционного фактора системы гемостаза VII (FVII) и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) с уровнем концентрация соответствующих факторов в плазме крови у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

При анализе уровня гомоцистеина и носительства полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца автором установлено, что носительство генотипа *677TT* гена фермента *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы) связано с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови.

На основании результатов молекулярно – генетических исследований выявлена взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с развитием тромботических осложнений на этапах проведения хирургической коррекции порока. Установлено, что у пациентов с функционально единственным желудочком сердца носительство гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* ассоциировано с риском развития тромбоза. В группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом статистически значимо преобладал *GG* генотип гена фактора *VII*.

Степень обоснованности научных положений,

выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено на высоком методологическом уровне с использованием современных информативных методов и высокотехнологичного лабораторного оборудования. Молекулярно-

генетические исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени.

Автором сформулирована цель и задачи исследования, название работы соответствует цели исследования. В диссертационное исследование для выполнения поставленных задач было включено 102 пациента с функционально единственным желудочком сердца и 89 практически здоровых детей. У пациентов с функционально единственным желудочком сердца и в группе практически здоровых детей были проведены лабораторные исследования системы гемостаза, включая оценку показателей плазменного и тромбоцитарно-сосудистого звена, маркеров активации системы гемостаза. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и основаны на фактических данных, полученных в диссертационном исследовании.

Достоверность полученных результатов и выводов основывается на обследовании достаточного количества пациентов, использования современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, корректном анализе полученных данных, адекватной статистической обработке.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа Лугачёвой Ю.Г. является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной проблеме в кардиологии – изучению генетических факторов риска развития тромбозов.

Результаты молекулярно-генетического анализа по исследованию полиморфизма генов, кодирующих факторы системы гемостаза: *FII 20210 G>A* (фактор II), *F V 1691 G>A* (фактор V, Лейденская мутация), *FVII 10976 G>A* (фактор VII), а также фермента фолатного цикла: *MTHFR 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы) являются значимыми для оценки группы высокого тромбогенного риска у пациентов с функционально

единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции порока. Проведение молекулярно-генетического исследования до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца является принципиально важным для оценки тромбогенного риска у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Полученные научные знания по рассматриваемой актуальной проблеме открывают новые возможности персонализированной диагностики, прогнозирования и профилактики факторов риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Представленная автором работа написана профессиональным языком и построена по классической схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 149 страницах, хорошо иллюстрирована и состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы состоит из 205 источников отечественных и зарубежных авторов.

Во введении автор точно представляет актуальность и важность научного исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

В первой главе автор приводит данные об этапах гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца, а также исследованиях, посвященных изучению возникновения тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. В диссертации описана современная модель развития тромбофилических состояний, представлен ряд наследственных факторов тромбогенного риска.

Изложены особенности функционального состояния системы гемостаза у детей.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что, большинство исследователей считает необходимым дальнейшее изучение факторов риска развития тромбозов, включая генетические факторы. Раннее выявление возможных факторов риска тромботических осложнений, а также планирование антитромботической терапии и профилактики позволит исключить развитие тромботических осложнений и значительно улучшить общий прогноз у пациентов с врожденными пороками сердца.

Во второй главе дана характеристика обследуемых групп и проведенные лабораторные методы исследования и используемых методов статистической обработки.

В третьей главе представлен подробный анализ частот полиморфных вариантов генов факторов плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, а также генов ферментов фолатного цикла в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца и группе практически здоровых детей.

Определен уровень гомоцистеина в плазме крови в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла. Автором оценены факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца во время проведения гемодинамической коррекции врожденного порока.

Проведены исследования системы свертывания крови, включая оценку показателей плазменного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, маркеров активации системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца и практически здоровых детей.

Соискателем рассмотрены фенотипические проявления полиморфизма протромбогенных факторов системы гемостаза, а также результаты генетического исследования тромбоцитарных рецепторов и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с функционально единственным

желудочком сердца до выполнения тотального cavoпульмонального соединения.

В четвертой главе автор обсуждает диагностическую значимость генетических протромботических полиморфизмов и их взаимосвязь с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

В заключительной части работы, обобщая результаты проведенного исследования, соискатель делает заключение, что в реализации тромбоза на этапах хирургической коррекции врожденного порока сердца ключевую роль играет сочетание факторов тромбогенного риска, состояние тромботической готовности и особенности гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Объем диссертационной работы полно отражен в автореферате, данные хорошо структурированы в соответствии с задачами исследования, выводами, положениями, выносимыми на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертационной работы Лугачёвой Ю.Г. могут быть использованы в клинической практике кардиохирургических отделений, занимающихся диагностикой и лечением врожденных пороков сердца. Полученные результаты молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла необходимы для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений у пациентов на этапах хирургического лечения.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, можно рекомендовать к использованию в качестве обучающего материала в программе медицинских высших учебных

заведений, для слушателей курсов последипломной подготовки специалистов по специальности кардиология, педиатрия.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

Основные результаты диссертационного исследования Лугачёвой Ю.Г. были доложены и обсуждены на российских и международных конференциях, представлены в 16 публикациях, в том числе 3 статьи в научных периодических журналах, включенных в перечень ВАК РФ по медицинским наукам.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла, определение содержания концентрации факторов плазменной и фибринолитической систем в плазме крови методом иммуноферментного анализа проведено автором лично. Соискатель проанализировал актуальную литературу по теме работы, истории болезни пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции врожденного порока. Автором самостоятельно проведена необходимая статистическая обработка полученных данных, их анализ и описание.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.05 – кардиология (медицинской науки), а именно пунктам 1–врожденные аномалии сердца у взрослых и детей; 11–генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний; 13–современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; и формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинской науки), а именно пункту 1–исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих

их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

1. Какова, по Вашему мнению, принципиальная разница между понятиями «тромбофилия» и «факторы тромбогенного риска»?

2. Какие наиболее значимые управляемые и неуправляемые факторы тромбогенного риска необходимо учитывать, чтобы отнести пациентов с функционально единственным желудочком сердца в группу высокого тромбогенного риска?

Вышеперечисленные вопросы являются несущественными и не умаляют положительного впечатления от представляемой работы.

Заключение

Диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны на тему «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки), является научно – квалификационной работой, которая посвящена роли протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. В настоящей работе решена научно-практическая задача по взаимосвязи протромботических полиморфных вариантов генов с состоянием системы гемостаза и риском развитием тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных данных, объему проведенных исследований, количеству

публикаций диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (ред. от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Профессор кафедры пропедевтики
детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ
Минздрава России, доктор медицинских
наук, доцент



Строзенко
Людмила Анатольевна

Данные об авторе отзыва:

Строзенко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации пр. Ленина, 40, тел. (8-385) 256-68-61, e-mail: strozen@mail.ru

Подпись Строзенко Л.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО АГМУ
Минздрава России, доктор медицинских
наук, доцент



Кондратьева
Юлия Сергеевна

06.03.2018 г.

