

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации **Ройтмана Евгения Витальевича** на диссертационную работу **Корсаковой Натальи Евгеньевны «Особенности протромботических изменений в системе гемостаза при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы исследования**

Тромботические осложнения представляют серьёзную проблему, отягчающую течение Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, часто являясь их манифестирующим проявлением. Частота встречаемости тромбозов различной локализации у пациентов с данными патологиями, в особенности больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией, существенно превышает популяционную. Традиционно в качестве факторов риска развития тромбозов при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях отмечают возраст и наличие тромбозов в анамнезе. В настоящее время накоплена информация о влиянии наличия и величины аллельной нагрузки мутации JAK2V617F, а также лейкоцитоза более  $15 \times 10^9/\text{л}$ , на частоту развития тромбозов у больных указанными заболеваниями. Несомненна значительная роль таких общепризнанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение. Кроме оценки тромботического риска с использованием вышеупомянутых клинических показателей, для диагностики протромботических состояний, профилактики и своевременного предупреждения тромботических осложнений существенное значение имеет выявление прокоагулянтных изменений системы гемостаза обследуемых пациентов. Таким образом, актуальность работы, цель которой заключалась в установлении особенностей, характеризующих протромботическую направленность системы гемостаза у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна**

Существенным результатом диссертационной работы, определяющим как научную новизну, так и практическую значимость исследования, является предложенный подход к оценке степени нарушения гемостатического баланса у

пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями при помощи расчётного показателя – индекса коагуляции, вычисляемого по параметрам интегрального теста генерации тромбина. При характеристике состояния плазменных естественных антикоагулянтов у обследованных больных выявлено увеличение активности антитромбина, что по предположению автора может иметь компенсаторное значение. В то же время наличие мутации JAK2 V617F сопровождалось снижением активности антитромбина по сравнению с носителями аллеля дикого типа. В исследовании продемонстрирована определяющая роль эндотелиальной дисфункции в развитии протромботического состояния у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Об этом свидетельствовала установленная обратная корреляционная связь уровней фактора Виллебранда и растворимого тромбомодулина с активностью протеина С и чувствительностью к тромбомодулину. Кроме того, в работе впервые показано, что терапия пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями циторедуктивными и таргетными препаратами способствует усугублению проокоагулянтных изменений плазменного звена гемостаза и признаков эндотелиальной дисфункции, что также имеет высокую научную и практическую ценность.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

В представленном исследовании диссертантом проведена комплексная оценка системы гемостаза у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Проанализированы особенности, характеризующие протромботическую направленность изменений плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также выраженность дисфункции эндотелия больных эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией и первичным миелофиброзом. Предложен показатель индекса коагуляции, позволяющий осуществить персонализированный подход к выявлению нарушений гемостатического баланса у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Корсаковой Н.Е. является законченным научным трудом, в котором раскрыты особенности, характеризующие протромботическую направленность изменений всех звеньев системы гемостаза у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Обоснованность и достоверность полученных в ходе выполнения диссертации выводов, практических рекомендаций, основных положений работы не вызывает

сомнения и обусловлена репрезентативным клиническим материалом и адекватным статистическим анализом данных.

Поставленная диссидентом цель и задачи в полной мере раскрыты, выводы и выносимые на защиту положения являются обоснованными.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата и доктора биологических наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови. Опубликовано 27 тезисов, в том числе 16 в зарубежной печати. Основные результаты диссертации представлены на российских и международных конференциях.

### **Структура, содержание и оценка работы**

Диссертационная работа Корсаковой Н.Е. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям. Материал изложен чётко и ясно в научном стиле. Диссертация включает 153 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Рукопись проиллюстрирована 56 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 217 источников, в том числе 13 отечественных и 204 зарубежных.

Во **введении** автором приведено обоснование актуальности темы исследования и степени её разработанности, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость, раскрыта методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, объём и структура диссертации и личный вклад автора. Цель работы вытекает из темы диссертации и согласуется с поставленными задачами. Объём исследований достаточен для того, чтобы сделать объективные выводы.

В главе «**Обзор литературы**» представлен всесторонний анализ современной литературы по теме диссертации, на основе которого автор делает вывод, что результаты работ, касающиеся определения показателей системы гемостаза при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях, неоднозначны и противоречивы, что требует дальнейшего изучения и комплексной оценки её состояния.

**В главе «Материалы и методы»** представлена подробная характеристика когорты пациентов, вошедших в исследование. Диссертационная работа основана на изучении образцов периферической крови, полученных от 124 пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями, а также включает неинвазивное определение эндотелиальной дисфункции у обследованных больных. В данной главе подробно описаны использованные лабораторные методики исследования, указаны методы статистической обработки данных.

**Третья глава** представлена подробным и последовательным изложением собственных результатов исследования. В ходе работы проведён анализ особенностей плазменного звена гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и функционального состояния эндотелия, как в общей группе обследованных пациентов, так и в отдельных нозологиях. В соответствии с представленными данными состояние плазменного звена гемостаза у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями характеризовалось наличием протромботических изменений, таких как повышение концентрации фибриногена и активности фактора VIII, а также снижением эффективности естественных антикоагулянтов системы протеина С, приводящих к нарушению гемостатического баланса. Особенностью тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией, не получавших лечения, являлась высокая функциональная активность тромбоцитов, подтверждавшаяся ростом параметров индуцированной агрегации. Автором установлено, что для пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями характерно развитие дисфункции эндотелия, проявлявшейся нарушением гемостатической и вазомоторной функций, о чём свидетельствовало увеличение содержания фактора Виллебранда и растворимого тромбомодулина, а также снижение индекса реактивной гиперемии ниже 1,67. Диссертантом проанализировано влияние на изучаемые параметры тромботического анамнеза, наличия и аллельной нагрузки мутации JAK2V617F, и получаемой больными терапии. Автором обнаружено усугубление признаков эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений плазменного звена гемостаза у обследованных пациентов при наличии тромбозов в анамнезе, а также на фоне терапии циторедуктивными и таргетными препаратами. Более низкие значения активности антитромбина и снижение активности и уровня естественных антикоагулянтов системы протеина С, по предположению диссертанта, могут определять повышенный тромботический риск, обусловленный наличием и нагрузкой мутации JAK2 V617F у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. В работе изучена связь исследованных показателей с параметрами клинического анализа крови. Полученные результаты указывают на ассоциацию выявленных особенностей системы гемостаза с количественными

изменениями клеточного состава крови, ассоциированными с миелопролиферацией. Выявлена взаимосвязь дисфункции эндотелия с гиперкоагуляционными изменениями плазменного звена гемостаза, на основании чего делается вывод о прямой вовлечённости нарушений функциональной активности эндотелия в развитие протромботического состояния при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях.

Диссертационную работу завершает **заключение**, в котором обобщены результаты проведённых исследований. Обсуждение собственных результатов проведено в сопоставлении с данными литературы, что позволило Корсаковой Н.Е. сделать научные выводы, оформить практические рекомендации.

**Выводы и практические рекомендации** достаточно корректны, логически вытекают из представленного фактического материала и его научного анализа и отвечают на поставленные в диссертации задачи.

**Основные научные положения, вынесенные на защиту**, вполне обоснованы и подтверждаются результатами собственных исследований.

В целом, диссертация выполнена на высоком уровне и построена на логичном изложении материала.

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Для выявления протромботической направленности системы гемостаза у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями автор рекомендует применять индекс коагуляции, рассчитываемый по параметрам теста генерации тромбина и позволяющий оценить направленность и степень нарушения гемостатического баланса, а также определение уровня фактора Виллебранда в плазме крови как маркера, отражающего степень выраженности эндотелиальной дисфункции.

### **Заключение**

Диссертационная работа Корсаковой Натальи Евгеньевны «Особенности протромботических изменений в системе гемостаза при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях», выполненная под руководством заслуженного деятеля науки РФ, профессора, доктора медицинских наук Бессмельцева Станислава Семёновича и кандидата биологических наук Головиной Ольги Георгиевны, является законченной научно-квалификационной работой.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных

степеней», утверждённым Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства от 01.10.2018, с изм. № 1168 от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата биологических наук, а её автор Корсакова Наталья Евгеньевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук

(специальность 14.00.29 "Гематология и переливание крови"),  
профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии  
Федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования

"Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Ройтман Евгений Витальевич



Адрес учреждения: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,

Телефон: +7 (495) 434-14-22

Адрес электронной почты: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Подпись Ройтмана Е.В. заверяю



Д.В.Ребриков,  
д.б.н., профессор РАН,  
Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России