

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доцента кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», доктора медицинских наук Соловьевой Алины Викторовны по диссертационной работе Фетисова Николая Сергеевича на тему: «Прогностическое значение генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология 03.02.07 - генетика

Актуальность темы исследования.

Проблема гипертензивных расстройств при беременности продолжает оставаться одной из актуальных и социально значимых в современном практическом акушерстве, поскольку оказывает отрицательное действие на здоровье матери и новорожденного, способствует повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, усугубляя неблагоприятную демографическую ситуацию. Преэклампсия приводит к увеличению частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, к повышению частоты оперативных родоразрешений, кровотечений в родах и в послеродовом периоде. Нарушение в системе «мать–плацента–плод» при этом осложнении способствует гипоксии и задержке роста плода. Известно отдаленное неблагоприятное влияние перенесенной преэклампсии как на состояние женщины, что выражается в формировании хронических заболеваний почек, гипертонической болезни, эндокринных нарушений, так и на состояние ребенка, что выражается в увеличении частоты нарушения физического и психоэмоционального развития, росте заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте.

Несмотря на активное исследование данной проблемы в течение

последних лет, многие аспекты развития преэклампсии остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. Трудности изучения данной проблемы связаны отчасти с полиэтиологичностью преэклампсии и сложностью механизмов развития данного осложнения беременности. В настоящее время в научной литературе часто встречается мнение, что развитие преэклампсии обусловлено тромбофилическими состояниями и генерализованной эндотелиальной дисфункцией. По мнению большинства авторов пусковым механизмом развития преэклампсии является диффузно-перфузионная недостаточность маточно-плацентарного кровообращения с последующим развитием спазма сосудов, нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и коагулопатии.

Поскольку преэклампсия является мультифакториальной патологией, в создании наследственного неблагоприятного фона, способствующего ее развитию, участвует большое количество генов, в частности гены системы гемостаза и гены, регулирующие функцию сосудистой стенки. Используемый автором комплексный клинико-генетический подход к изучению особенностей генотипа женщин с разным соматическим состоянием, предшествующим наступлению беременности и развитию преэклампсии, открывает новые возможности в понимании патогенетических механизмов гипертензивных нарушений.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной как в научном плане, так и для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на тщательном анализе проведенных исследований у 242 беременных женщин, являются обоснованными и достоверными. В работе использованы современные методы исследования, такие как молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов системы

гемостаза и генов, контролирующих функцию сосудистой стенки, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными. В работе проведен логичный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы диссертационной работы обоснованы, вытекают из результатов исследования, что свидетельствует о достижении поставленной автором цели.

Достоверность и новизна исследования

Достоверность полученных научных выводов не вызывает сомнения, поскольку подтверждается достаточным количеством включенных в исследование 187 пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности и 55 беременных без гипертензивных расстройств, а также количеством проведенных молекулярно-генетических исследований – 4114.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследования подтверждается тщательностью и корректностью примененного математического анализа.

Новизна исследования состоит в том, что диссертантом впервые показаны особенности генотипа женщин с разным соматическим фоном, предшествующим наступлению беременности, и взаимосвязь определенных полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, регулирующих функцию сосудистой стенки, с развитием преэклампсии. Диссертантом впервые установлено, что неблагоприятные аллели в генах антагониста тканевого активатора плазминогена и эндотелиальной синтазы оксида азота повышают риск развития преэклампсии вне зависимости от наличия или отсутствия у женщины хронической артериальной гипертензии (ХАГ).

Автором впервые показано отличие генотипа женщин с преэклампсией, развивающейся на фоне хронической артериальной гипертензии, и генотипа женщин с преэклампсией, развивающейся на фоне отсутствия артериальной гипертензии в период, предшествующий беременности. Установлено, что

фактором риска развития преэклампсии у пациенток с ХАГ является наличие в генотипе неблагоприятных полиморфизмов в генах ангиотензиногена, альдостеронсинтазы и гуанин-связывающего белка как по отдельности, так и в сочетании.

Автором разработан способ прогнозирования преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией с использованием данных клинического и молекулярно-генетического исследования. Подтверждена мультифакториальная модель развития преэклампсии, при которой риск данного осложнения беременности зависит от индивидуального сочетания неблагоприятных средовых и генетических факторов: наличия в генотипе неблагоприятных вариантов генов ангиотензиногена и альдостерон-синтазы, а также показателя среднего артериального давления при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности и факта наличия или отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость работы заключается в том, что полученные автором результаты значительно расширяют представления о клинических и наследственных факторах риска гипертензивных расстройств различного генеза при беременности.

Предложены новые молекулярно-генетические предикторы развития преэклампсии у женщин с наличием хронической артериальной гипертензии и ее отсутствием в период, предшествующий наступлению беременности.

Предложен новый способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ, учитывающий комбинацию генетических и клинических данных, индивидуальных в каждом конкретном случае.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности родовспомогательных учреждений, могут быть внедрены в учебный процесс вузов в качестве информационно-образовательной программы. Материалы исследования можно использовать при проведении семинаров и чтении лекций студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам акушерства.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Фетисова Николая Сергеевича написана в классическом формате, хорошим литературным языком, имеет традиционную структуру, изложена на 139 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Во всех разделах работы проведен логичный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы диссертационной работы вполне обоснованы, сформулированы четко, соответствуют поставленным цели и задачам. Диссертация содержит правильно составленные таблицы, полно отражающие полученные данные. Результаты работы были широко представлены на конференциях различного уровня.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертационной работы, соответствует ее содержанию, оформлен согласно общепринятым требованиям.

Объем проведенных исследований, тщательная обработка полученных данных дают основание считать результаты работы достоверными. Диссертация имеет законченный характер, поскольку поставленные в ней задачи решены, цель достигнута, проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставительный анализ с данными научной литературы, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследований и полностью им соответствуют.

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертационную работу положительно, хотелось бы задать диссертанту следующий вопрос:

1. Насколько сложным и дорогостоящим является методика определения молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития преэклампсии?

Данный вопрос не касается основных положений диссертации, а вызван интересом к возможности широко использовать в акушерской практике установленные автором предикторы гипертензивных расстройств при беременности.

Заключение

Диссертация Фетисова Николая Сергеевича на тему «Прогностическое значение генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология; 03.02.07 – генетика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи: на основании комплексного клинико-генетического обследования беременных женщин с гипертензивными

расстройствами различного генеза оценить значение полиморфизма генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в развитии преэклампсии и разработать новый метод прогнозирования данного осложнения беременности. Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Фетисов Николай Сергеевич достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология; 03.02.07 – генетика.

Официальный оппонент

доцент кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины факультета
непрерывного медицинского образования
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет
дружбы народов»,
доктор медицинских наук



Соловьева Алина Викторовна

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, +7 (495) 434-53-00, официальный сайт www.rudn.ru; телефон и e-mail оппонента +7(985)447-79-28 av_soloveva@mail.ru.

Подпись д.м.н. А.В. Соловьевой заверяю, Ученый секретарь Ученого Совета
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет дружбы народов», доктор
физико-математических наук, профессор Савчин В.М.



«12» ноября 2018