

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства
и младенчества» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава
России)

✉ ул.Ренна, д.1, Екатеринбург, 620028
☎ (343) 371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845
ИНН 6658021459 КПП 665801001
E-mail: omm@niiomm.ru
www: niiomm.ru

06.11.2018 № 1269-02

УТВЕРЖДАЮ:
И.о. директора ФГБУ «Уральский научно-
исследовательский институт охраны
материнства и младенчества»
Минздрава России,
доктор медицинских наук Мальгина Г.Б.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
Фетисова Николая Сергеевича на тему «Прогностическое значение
генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой
стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами
различного генеза», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям

14.01.01 – Акушерство и гинекология, 03.02.07 – Генетика

Актуальность избранной темы

Многие годы проблема артериальной гипертензии у беременных не теряет актуальности и остается в центре внимания научных исследований. Частота гипертензивных осложнений составляет до 30% в структуре патологии беременности, а доля преждевременных родов у пациенток с гипертензивными расстройствами значительно превышает соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности, что негативно отражается на здоровье новорожденных. Развитие гипертензивных расстройств при беременности определяется комбинацией многих наследственных и средовых факторов, поскольку данная патология относится к категории многофакторных заболеваний. В последние годы активно изучается роль разных групп генов в развитии предрасположенности к гипертензивным расстройствам при беременности.

Накопленные данные в литературе чрезвычайно разнообразны и противоречивы, поскольку генофонды разных популяций отличны друг от друга. Таким образом, изучение причастности аллельных вариантов генов системы гемостаза и генов, контролирующих функцию сосудистой стенки, к развитию гипертензивных расстройств при беременности является актуальным в связи с генетической спецификой популяций и методологией проводимого исследования.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые установлены особенности генотипа в генах системы гемостаза и генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в популяции Ивановской области.

Впервые выявлено, что присутствие в генотипе аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена PAI-1; аллеля (-786C) в гене эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3, а также сочетанное присутствие аллелей PAI1 (-675)4G, NOS3 (-786)C и NOS3 894T является фактором риска развития преэклампсии вне зависимости от факта наличия или отсутствия у женщины хронической артериальной гипертензии.

Установлено, что фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии является присутствие в генотипе женщины аллеля 704C в гене ангиотензиногена, аллеля (-344)T в гене альдостеронсинтазы, аллеля 825T в гене гуанин-связывающего белка в гомозиготном состоянии как по отдельности, так и в сочетании.

Впервые показано, что генотип женщин с хронической артериальной гипертензией характеризуется увеличением частоты встречаемости лейденской мутации гетерозиготного носительства низкофункционального аллеля 1675 A в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа.

Установлена ассоциация между сочетанным присутствием в генотипе женщины аллеля PAI1 (-675)4G, аллеля NOS3 (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа и высоким риском развития хронической артериальной гипертензии.

Разработан способ прогнозирования преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате проведенного клинического и молекулярно-генетического исследования уточнены факторы риска развития гипертензивных расстройств при беременности, что позволяет сформировать группу риска

среди общей популяции беременных женщин с целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Выявленные в работе ассоциации могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических предикторов для формирования групп повышенного риска развития преэклампсии. Акушерско-гинекологической практике предложен новый способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, включающий исследование полиморфизма генов и выявление у женщины аллелей *AGT* 704C и *CYP11B2* (-344)T, а также факт наличия среднего АД при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст. и факт наличия или отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности.

Полученные автором результаты, безусловно, имеют научное и практическое значение.

Достоверность научных результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством включенных в исследование пациенток. Объем наблюдений достаточен, выборки являются репрезентативными. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, объективны и не вызывают сомнений. Порядок исследований соответствует поставленным целям и задачам. Полученные результаты обработаны статистически с использованием непараметрических и параметрических методов и представлены в виде таблиц, рисунков, диаграмм. Хорошо продуманный методологический уровень исследования позволяет высоко оценить диссертационную работу. Адекватность набора пациентов и использованных методик позволила автору полностью решить поставленные в исследовании задачи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации.

Приведенные в работе исследования и практические рекомендации могут быть использованы в работе женских консультаций, перинатальных центров, родильных домов, медико-генетических консультаций. Научные положения, разработанные автором, рекомендуются для использования в программах обучения ординаторов и врачей.

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению и стилю изложения работы нет. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Основные научные положения диссертации опубликованы автором в 14 работах, в том числе 4 статей в журналах, которые включены в перечень

российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

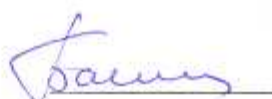
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фетисова Николая Сергеевича на тему «Прогностическое значение генов системы гемостаза и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза», представленная 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 важной научной задачи – на основании изучения особенностей полиморфизма генов системы гемостаза и генов, контролирующих функцию сосудистой стенки, определены молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии, что имеет важное значение для современного акушерства.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа Фетисова Николая Сергеевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Фетисов Николай Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология; 03.02.07 – генетика.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 17 от «06» ноября 2018 года).

Главный научный сотрудник
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ

 Н.В. Башмакова

Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Уральский
научно-исследовательский институт

охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
620028, г. Екатеринбург, улица Репина 1.
Телефон 8 (343) 371-87-68.
E-mail: omm@niiommm.ru

Дата: 06 ноября 2013 г.

Подпись д.м.н., проф.,
Н.В. Башмаковой, заверяю:
Ученый секретарь, с.н.с., к.м.н.



С.В.Бычкова