**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д. 208.099.01**

на базе ГБОУ ВПО Тверского ГМУ Минздрава России,

по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Решение диссертационного совета от «\_\_10\_\_\_»\_ноября2015\_\_\_\_\_г. №\_\_\_14\_\_\_\_ о присуждении Екатерине Николаевне Четвериковой, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов» по специальности 14.01.17 – «Хирургия

**Актуальность темы исследования**

В течение последних 40-50 лет сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются основной причиной в структуре смертности большинства европейских популяций [Чепурина Н.А., 2008]. Этиологическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз – системное заболевание, которое поражает, как правило, несколько сосудистых бассейнов. По данным крупномасштабного исследования AGATHA, 35,7% больных имели проявления атеросклероза более чем в одном сосудистом бассейне [Комаров А.Л. и соавт., 2004; Оганов Р.Г., 2009]. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых проявлений генерализованного атеросклероза, встречается у 2-3% населения и составляет 20% от всех сердечно-сосудистых заболеваний [Затевахин И.И. и соавт., 2001; Бурлева Е.П., 2005; Плечев В.В. и соавт., 2005; Дибиров М.Б. и соавт., 2007; Покровский А.В. и соавт., 2007; Luther V. et. al., 1996; Klevsgard R. еt al., 2001; Barani J. еt. al., 2005]. Причем тяжесть сопутствующих поражений во многом определяет клиническое течение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [Гавриленко А.В. и соавт., 2005; Савельев В.С., Кошкин В.М., 2010; Fowkes F., 2012; Matzke S. et. al., 1999].

В течение первых 5 лет после постановки диагноза ОААНК 50% больных умирает от инфаркта и инсульта, то есть проявлений генерализованного атеросклероза [Дуданов И.П. и соавт., 2007; Chetter I., 2010; Rosen L., 2009]. Кроме того, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) на каждые 0,1 увеличивает риск инфаркта миокарда на 10% [Kannel W. et al., 2011; Merlini M. et al., 2014]. Причины сложившейся ситуации связаны не только с ограничением эффективности лечебных мероприятий, но и с отсутствием объективных критериев, позволяющих прогнозировать течение данной патологии. Внедрение за последние годы новых оперативных пособий не снижает клинической значимости данной проблемы. В настоящее время одним из прогностических критериев повышения эффективности лечения ОААНК могут стать генетические особенности пациента. Их реализация в клинической практике, безусловно, позволит индивидуализировать выбор медикаментозной терапии и оптимизировать объем оперативного вмешательства. Однако сведений о клинической значимости полиморфизма генов при данной патологии пока явно недостаточно [Сычев Д.А. и соавт., 2011]. Существующие данные или весьма неопределенны, или противоречивы. Согласно имеющимся сообщениям, частота полиморфизмов отдельных генов ассоциирована с течением заболевания [Катина М.Н., 2012]. Однако степень доказательности данной точки зрения в ряде случаев ставится под сомнение. Все это свидетельствует о том, что исследования в этой области являются не только актуальными, но и перспективными. Прежде всего, это касается как лечебного, так и профилактического аспекта развития ОААНК.

**Научная новизна исследования и полученных результатов**

В работе определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизма генов рецептора к ангиотензину II 2 типа (АGTR2:1675), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3:894), цитохрома Р-450 CYP2D6 и CYP2C9, фактора Лейдена (F5), протромбина (F2), ингибитора активатора плазминогена (РAI–1), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (GPIIIA), фибриногена (FGB), их мутаций по гомозиготе и гетерозиготе при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. Установлены генетические критерии неэффективности консервативного и хирургического лечения при данной патологии и степень их значимости в зависимости от уровня поражения сосудистого сегмента. Выявлено, что частота ампутаций сопряжена с полиморфизмом генов цитохрома Р-450 CYP2D6 и CYP2C9, F5, РAI-1, АGTR2:1675 и GPIIIA. Определено значение методов многомерной статистики с использованием генетического тестирования в оценке эффективности хирургического лечения артерий нижних конечностей в зависимости от объема операции. Установлено, что ведущим является полиморфизм генов АGTR2:1675 и NOS3:894, в виде мутаций по гомозиготе и гетерозиготе.

**Значимость полученных результатов для науки и практики**

В результате проведенных исследований выявлены генетические критерии риска прогрессирования атеросклеротических заболеваний артерий нижних конечностей. Определена степень эффективности проводимого лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей на основе генетического полиморфизма. Изучена клиническая значимость генов, ассоциированных с эффективностью консервативной терапии. Установлена частота полиморфизма генов в зависимости от эффективности восстановления магистрального кровотока, объема операции и уровня поражения сосудистого русла. Разработан алгоритм прогнозирования эффективности оперативных методов лечения облитерирующего атеросклероза на основе клинических данных и полиморфизма генов.

**Внедрение в практику**

Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» г. Ярославля. Результаты исследования используются при проведении учебного процесса со студентами V и VI курсов лечебного факультета, интернами и клиническими ординаторами Ярославского государственного медицинского университета.

Диссертационный совет рекомендует издание методических рекомендаций по материалам диссертации.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все полученные в ходе исследования данные были представлены описательной статистикой. Качественные данные описывались через абсолютные и относительные частоты с последующим их сравнением с помощью критериев χ2, χ2 с поправкой Йетса, либо точного двустороннего критерия Фишера. Достоверность различий между группами по количественным данным проводилась с помощью метода Крускала-Уоллиса.

Полученные данные документированы таблицами и графиками. На основании результатов исследования сформулированы выводы и практические рекомендации диссертации. Это дает основание считать полученные научные результаты, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

**Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении всех этапов работы, в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических исследований, статистической обработке и анализе полученных данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций, докладов по материалам, полученным в процессе проведения исследования.

**Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 17 рисунков и 45 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 247 источников, из них 181 на русском и 66 на иностранных языках. Текст работы написан хорошим литературным языком и легко читается.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 9 – в центральной печати, в том числе 3 в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертационный совет постановил, что диссертационная работа Четвериковой Екатерины Николаевны «Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора В.В. Рыбачкова является законченным научно-квалификационным исследованием по специальности 14.01.17 - хирургия. По своей актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости, полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании «\_\_10.11.2015\_г. диссертационный совет принял решение присудить Четвериковой Екатерине Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - «Хирургия».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве \_\_\_21\_\_ человек, из них \_\_7\_\_\_ докторов наук по специальности 14.01.17 - «Хирургия», участвовавших в заседании, из \_25\_\_\_ человек, входящих в состав совета, проголосовали: за \_21\_\_\_\_, против \_нет\_\_\_\_, недействительных бюллетеней \_\_нет\_\_\_.

Председатель

диссертационного совета Б.Н. Давыдов

Ученый секретарь

Диссертационного совета В.В. Мурга