

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации Барышниковой Галины Анатольевны на диссертацию Парамоновой Екатерины Константиновны на тему: «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология

Актуальность темы выполненной работы

По данным российской и международной статистики артериальная гипертензия (АГ) осложняет почти каждую третью беременность. Повышение артериального давления (АД) является одним из ведущих симптомов преэклампсии, которая характеризуется крайне неблагоприятными исходами для матери и новорожденного. До 5% беременностей, протекающих на фоне хронической АГ, обычно заканчиваются благоприятно. Однако частота осложнений гестации у пациенток с АГ значимо выше по сравнению с беременными без АГ.

Определенные надежды на улучшение методов прогнозирования, профилактики и лечения при различных формах АГ у беременных связывают с генетическими исследованиями. Предполагают, что данные молекулярно-генетического анализа могут являться специфичными маркерами риска развития преэклампсии и хронической АГ, а также особенностей течения этих заболеваний во время гестации. Однако данные исследований, касающиеся генотипов риска полиморфизма генов АГ у беременных немногочисленны и достаточно противоречивы.

Важнейшую проблему представляет изучение влияния генотипа на формирование конечного фенотипического признака, формирующего повышение АД у беременных. Однако сведения о гено-фенотипических закономерностях патогенеза повышения АД у беременных, включая показатели суточного профиля АД, активности ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы (РААС) и экскреции натрия в ассоциации с генетическими биомаркерами этих заболеваний фрагментарны.

Таким образом, тема диссертации Парамоновой Екатерины Константиновны, несомненно, является актуальной: исследование клинико-генетических и функциональных особенностей у беременных преэклампсией и АГ должно способствовать оптимизации лечебно-профилактических мероприятий во время гестации. *

**Научная новизна исследования и полученных результатов,
сформулированных в диссертации**

В представленной диссертации автором получены новые сведения, касающиеся клинико-анамнестических и функциональных характеристик, а также ряда гестационных показателей у пациенток с различными формами гипертензионного синдрома. Впервые с помощью выбранных полиморфных маркеров генов определены их ассоциации с риском преэклампсии и хронической АГ. Установлены и оценены новые клинико-генетические предикторы преэклампсии и эффективности гипотензивной терапии у пациенток с хронической АГ. Впервые проанализировано влияние генотипов на уровень факторов РААС в зависимости от формы АГ, осложняющей беременность.

**Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации,
для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Парамоновой Екатерины Константиновны вносят значимый вклад в науку и клиническую практику для решения актуальных лечебно-профилактических проблем в кардиологии. Результаты генетических исследований позволяют сформулировать положения о вариантах наследования гипертензивных расстройств у беременных в зависимости от формы заболевания, а также особенностей

в динамике во время гестации дают представления о звеньях патогенеза преэклампсии и хронической АГ, а также являются значимыми прогностическими маркерами особенностей течения гипертензивных расстройств у беременных. Результаты оценки влияния генотипа на особенности РААС и экскреции натрия у пациенток с преэклампсией, а также хронической АГ позволяют детально исследовать генотип-фенотипические взаимодействия в реализации патогенеза этих гипертензивных расстройств, а также могут быть основой персонализации мер профилактики и лечения в зависимости от формы АГ у беременных.

**Степень обоснованности и достоверности научных
положений, выводов и рекомендаций, сформулированных
в диссертации.**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Парамоновой Екатерины Константиновны, обусловлена адекватной программой исследований, достаточными выборками клинического материала с применением критериев включения и исключения, использованием современных методов исследования, обладающих высокой информативностью. Представленные в работе результаты генотипирования, определения параметров 24-часового профиля АД, особенностей РААС и суточной экскреции натрия позволили автору получить достоверную информацию о клинико-функциональных и молекулярно-генетических факторах, ассоциированных с преэклампсией и хронической АГ для обоснования адекватных мер профилактики при этих формах гипертензивных расстройств у беременных. Выбор статистических инструментов и представление результатов расчетов, проведенных автором, базируется на международных требованиях к статистике в биомедицинских исследованиях. Выводы и практические рекомендации являются логичными, четко аргументированными и обоснованными.

Оценка содержания диссертационного исследования

Диссертация Парамоновой Екатерины Константиновны изложена на 149 страницах и состоит из регламентированных ГОСТом (2011) разделов работы. Диссертация иллюстрирована 46 таблицами, а также содержит 13 рисунков. Основная цель работы - разработка адекватных профилактических мероприятий у беременных с АГ исходя из клинико-функциональных и генетических особенностей течения заболевания, представленная в разделе «Введение», логично дополняется 6 задачами, соответствующими выбранной цели исследования.

В обзоре литературы (глава 1) автором проанализированы результаты современных исследований молекулярно-генетических ассоциаций генов-кандидатов, а также особенностей РААС у беременных с различными формами АГ. Критический анализ 245 источников литературы (71 -отечественных, 174 - иностранных), позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. Диссертантом приведены критерии включения и исключения, позволившие сформировать выборки пациенток с преэклампсией и хронической АГ, а также группу контроля. Следует отметить, что автор использовала современные методики исследовательского поиска. Так проведено генотипирование по 8 полиморфным маркерам шести генов, исследованы показатели суточного мониторирования АД, оценен уровень активности РААС и суточная экскреция натрия. Статистический анализ включал в себя комплекс методик биостатистики, в том числе параметрические и непараметрические методы сравнения фактических данных независимых выборок, бинарную логистическую регрессию, анализ свойств предикторов преэклампсии и эффективности гипотензивной терапии у беременных с хронической АГ. Для выполнения расчетов использовались классические компьютерные программы биостатистики.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» в восьми разделах представлены основные результаты исследования. Так в начале главы приводится последовательный анализ клинико-анамнестических и функциональных характеристик (данные суточного мониторирования АД в динамике в период гестации) основных групп и группы контроля. Далее в двух разделах изложены результаты ассоциативного анализа генетических маркеров с риском развития преэклампсии и хронической АГ; автором показаны сходства и различия наследования этих двух форм АГ у беременных. В разделах 3.6 и 3.7 автор проводит детальный анализ молекулярно-генетических ассоциаций, связанных с развитием преэклампсии и эффективностью контроля уровня АД на фоне гипотензивной терапии у беременных с хронической АГ. Автором были выделены предикторы этих событий, основанные на параметрах суточного мониторирования АД, проведена оценка их значимости. Значительный интерес представляет также раздел, в котором представлены результаты дифференцированного генотип-фенотипического анализа, включающего показатели РААС и суточной экскреции натрия в подгруппах генотипов полиморфизма генов, влияющих на риск развития преэклампсии и хронической АГ.

Раздел диссертации «Заключение» акцентирует внимание на наиболее важных положениях, сформулированных на основе полученных результатов. Представленный материал в этом разделе позволил автору обобщить полученные результаты, в результате работа воспринимается как полностью завершённое исследование.

Диссертация содержит 5 выводов, которые логично заканчивают анализ клинико-генетического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации, вытекающие из представленного исследовательского материала, хорошо обоснованы, сформулированы конкретно и лаконично, и, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике первичного и стационарного звена

кардиологического профиля при оказании специализированной медицинской помощи беременным с артериальной гипертензией.

Автореферат в полной мере отражает содержание глав и разделов диссертации, а также содержит основные положения работы и выводы.

Существенных замечаний по содержанию, представлению материала и оформлению текста диссертационной работы нет.

Материал диссертационного исследования представлен автором в 14 научных работах, 6 из которых входят в перечень ВАК Минобрнауки России, полностью отражают основные разделы диссертации. Положения, приведенные в работе, выносимые диссертантом для публичной защиты, прошли успешную апробацию и были доложены на научных конференциях и съездах, касающихся профильных тем, освещенных в диссертационном исследовании.

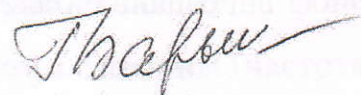
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны на тему: «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена новая научная задача кардиологии - проведено изучение комплекса клинических, функциональных и генетических особенностей течения АГ, осложняющей беременность; обоснована необходимость проведения эффективных мероприятий, направленных на профилактику развития у беременных преэклампсии и хронической АГ, что, в свою очередь, имеет важное научное и практическое значение.

По своей актуальности, научной новизне, объеме⁷ проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры семейной медицины
с курсами клинической лабораторной
диагностики, психиатрии и психотерапии
федерального государственного
бюджетного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент
(специальность 14.01.05 Кардиология) Барышникова Галина Анатольевна



Подпись доктора медицинских наук, доцента
Барышниковой Галины Анатольевны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
федерального государственного
бюджетного учреждения

дополнительного профессионального
образования «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

3.03.2020

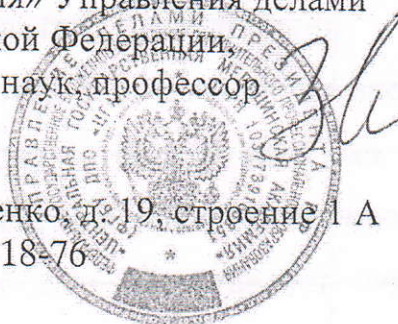
121359, г. Москва

ул. Маршала Тимошенко, д. 19, строение 1 А

телефон: +7(499)140-18-76

e-mail: org@cgma.su

сайт: www.cgma.su



Зверков Игорь Владимирович