

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Рязанский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

профессор Калинин Р. Е.  
«13» мая 2023 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью» выполнена на кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики.

В период подготовки диссертации соискатель Лопухов Сергей Владимирович являлся очным аспирантом кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2016 году окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Диплом об окончании аспирантуры № 106224 5920124 выдан в 2022 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Филиппов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы исследования**

Преждевременная овариальная недостаточность является важной проблемой современной медицины. Ее распространённость составляет около 1-2% от всех женщин во всём мире. Частота возникновения первичной ПОН составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1 % среди женщин в возрасте до 30 лет. Частота возникновения вторичной ПОН серьёзно различается в странах и регионах мира, поскольку полностью зависит от распространённости заболеваний, следствием которых она является, в первую очередь онкологических заболеваний.

ПОН ассоциирована с целым рядом хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию. Кроме того, преждевременная овариальная недостаточность может выступать в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца и общего сердечно-сосудистого риска, что связано со снижением протективных свойств эстрогена.

Совокупное влияние этих компонентов на сердечно-сосудистый риск до сих пор остается неясным, а данные о рисках неблагоприятных исходов в молодых возрастных группах все еще малочисленны. Одна из гипотез предполагает, что генетически обусловленное ускорение соматического старения может проявляться как в раннем ухудшении здоровья сердечно-сосудистой системы, так и в преждевременном старении яичников. Другая гипотеза утверждает, что старение яичников может быть результатом ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, что может привести к снижению васкуляризации яичников из-за атеросклеротических поражений.

Независимо от неопределенности, связь между ПОН и сердечно-сосудистыми заболеваниями прослеживается во многих исследованиях, хотя и требует ещё длительного изучения.



Таким образом, изучение ПОН и её связей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также оценка влияния на отдалённые сердечно-сосудистые исходы представляется актуальной.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором проводилась клиническая оценка женщин с преждевременной овариальной недостаточностью как первичного, так и вторичного генеза, при их сравнении с контрольной группой, общим числом исследованных в 399 человек. Были разработаны практические рекомендации по ведению больных с этим диагнозом, по использованию шкал оценки сердечно-сосудистого риска. Автором были оценены роль и влияние исследуемых генных полиморфизмов на первичную преждевременную овариальную недостаточность.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов: применялся метод регрессионного анализа в моделях Кокса, результаты представлены в виде отношения шансов («ОШ»/«OR») и относительного риска (RR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). В работе использованы современные методики шкалы оценки FRS, SCORE и SCORE2, анализ на генные полиморфизмы: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G-; G(-572)C; Lys198Asn и оценивался относительный риск сердечно-сосудистых событий, адекватные целям и задачам исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ Statistica 13.0. (StatSoft Inc., США).

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

### **Новизна результатов проведенных исследований**

Впервые была выявлены ассоциации между факторами риска ССЗ и ПОН как первичной, так и вторичной этиологии.

Впервые выявлено увеличение сердечно-сосудистого риска не только в группе первичной, но и в группе вторичной ПОН.

При оценке результатов молекулярно-генетического исследования было обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости генных полиморфизмов в группе пациентов с первичной ПОН при её сравнении с контрольной группой.

Были обнаружены ассоциации между первичной ПОН и изучаемыми генными полиморфизмами: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G; G(-572)C; Lys198Asn.

### **Практическая значимость результатов проведенных исследований**

Внедрение результатов данного диссертационного исследования в практику может помочь не только в выявлении преждевременной овариальной недостаточности, но и в первичной профилактике многих её серьёзных осложнений, что поможет снизить бремя ССЗ и улучшить качество жизни. Пациенты с впервые выставленным у них диагнозом «преждевременная овариальная недостаточность», независимо от этиологии данного заболевания, должны находиться на диспансерном наблюдении у врача.

В случае хирургического удаления одного яичника, или же в результате иных причин, которые могут вызывать преждевременную овариальную недостаточность, женщине должно быть рекомендовано пройти исследование на уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и в случае если уровень (ФСГ >40 МЕ/л), ей также должен быть выставлен диагноз «преждевременная овариальная недостаточность» и она должна быть поставлена на диспансерный учёт. Женщины с диагнозом «преждевременная овариальная недостаточность» должны ежегодно проходить диспансерное наблюдение на предмет развития у них вторичных осложнений ПОН, а также они должны проходить диагностический скрининг, так как имеют значительно более высокий риск развития у себя сердечно-сосудистых и иных патологий внутренних органов. Женщинам с диагнозом «первичная преждевременная овариальная недостаточность» должно быть рекомендовано прохождение медико-генетического обследования на предмет наличия у них наиболее распространенных генных полиморфизмов, что позволит более чётко предсказать развитие ассоциированных с ними заболеваний, а также начать как можно раньше проводить первичную профилактику этих состояний. Больные разными формами ПОН также должны включаться в специальных регистр, помогающий практикующим врачам в лечении и первичной профилактике болезней внутренних органов.



### **Ценность научных работ соискателя**

В ходе исследования подтверждено наличие ассоциации между преждевременной овариальной недостаточностью и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Были обнаружены различия в 10-летнем риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и их смертельных исходов у лиц с ПОН различного генеза при их сравнении с контрольной группой.

При оценке результатов молекулярно-генетического исследования, было обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости генных полиморфизмов у пациентов с первичной и вторичной ПОН. Были также обнаружены ассоциации между мутациями в генах *AGT*, *ITGA2*, *NOS3*, *FGB*, *ITGB3*, *SERPINE (PAI) 1*, *IL6*, *EDN1* и первичной ПОН.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация посвящена кардиоваскулярным факторам риска, сердечно-сосудистым заболеваниям и генным полиморфизмам у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью.

Она соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

1. Лопухов, С.В. Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2022. – № 8. – С. 56-60.

2. Лопухов, С.В. Анализ риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов, у женщин, страдающих преждевременной овариальной недостаточностью, по сравнению со здоровыми женщинами / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 86. – DOI 10.17513/spno.31047.

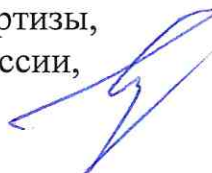
3. Лопухов, С.В. Преждевременная овариальная недостаточность, её последствия, смертность и влияние на сердечно-сосудистую систему / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Наука молодых

(Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 147-156. – DOI 10.23888/HMJ202191147-156.

Диссертация «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью» Лопухова Сергея Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедр госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы; поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики; факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 19 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 19 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 23 июня 2023 г.).

Председатель межкафедрального совещания,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии  
с курсом медико-социальной экспертизы,  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Якушин Сергей Степанович

Подпись профессора Якушина С.С. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Сунков Игорь Александрович

