

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кетовой Галины Григорьевны о диссертации Позднякова Николая Олеговича «Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Настоящее диссертационное исследование посвящено рациональной фармакотерапии ишемической болезни сердца. ИБС часто входит в состав коморбидной патологии, особенно у пожилых людей, что сопровождается полипрагмазией. Одновременное назначение нескольких препаратов может влиять на эффективность терапии, а также непредсказуемо изменять результат фармакодинамического и фармакокинетического лекарственного взаимодействия. Кроме того, фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью, не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума.

К ИБС может приводить эндотелиальная дисфункция, а ее развитию могут способствовать гены, регулирующие сосудистый тонус: ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ген рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2)

Таким образом, изучение генетического полиморфизма в фокусе проблемы фармакотерапии и течения ИБС является актуальным и важным вопросом.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертантом впервые определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 в их влиянии на возраст дебюта ИБС. Проанализирована частота встречаемости аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у больных разными формами ИБС (стабильная и нестабильная форма стенокардии, инфаркт миокарда), а также у пациентов без ИБС. Оказалось, что частота обнаружения генотипа GG гена AGTR2 у пациентов, имеющих ИБС, в 1,5 меньше, чем у пациентов аналогичного возраста без ИБС, а встречаемость генотипа AA гена AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда в - 1,7 раза больше, чем у больных аналогичного возраста без ИБС.

Впервые изучено влияние аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 на особенности фармакотерапии ИБС ингибиторами АПФ. В результате обнаружено, что дозировки периндоприла, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена AGTR2 ниже, чем у гомозигот по полиморфному варианту AA.

Впервые установлено клиническое значение определения полиморфизма гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10 у пациентов с ИБС, принимающих метопролол.

Научно-практическая значимость исследования

Заключается в том, что исследована частота встречаемости полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов со стабильной и нестабильной формами стенокардии, инфарктом миокарда. Обнаружена связь аллельных вариантов гена eNOS с возрастом дебюта ИБС. Проанализирована особенность фармакотерапии пациентов с ИБС в зависимости от аллельных вариантов генов AGTR2 и CYP2D6.

Полученные результаты автором диссертационного исследования рекомендуется также использовать в некоторых разделах учебного процесса кафедр клинической фармакологии и фармакологии особенно в разделе фармакогенетики.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа проведена на достаточном количестве пациентов. Достоверность выводов не вызывает сомнения, так как представленные материалы обработаны с применением современных статистических методик (параметрические и непараметрические методы статистического анализа, выполненные с помощью программы Statistica) и грамотно обобщены. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям соответствия паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Материалы диссертации изложены на 180 страницах и включают следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристику клинических наблюдений и методов исследования, 4 главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 162 отечественных и 131 зарубежных научных работ; иллюстрированы 51 таблицами и 10 рисунками.

Во введении автор обстоятельно аргументирует актуальность, новизну и научно-практическую значимость исследования, представляет положения, выносимые на защиту; четко формулирует цель и задачи диссертационной работы.

Первая глава (литературный обзор) включает обзор основных используемых групп препаратов для лечения ИБС, данных по полиморфизму генов eNOS, AGTR2, CYP2D6.

Во второй главе автор представлены методы экспериментальных исследований. Работа выполнена в дизайне ретроспективного аналитического (амбулаторный этап за предшествующие 3 года) и проспективного аналитического (госпитальный этап) исследования. В исследование вошло 187 пациентов с ИБС, а также 45 человек без данной патологии. В соответствии с поставленными задачами все больные были разделены на 4 группы: 1 группу составили 98 больных с инфарктом миокарда, 2 группу – 46 пациентов с нестабильной стенокардией, 3 группу – 43 человека со стабильной формой стенокардии, 4 группу – 45 пациентов без ИБС, которые составили группу сравнения. Всем участникам исследование проводилось генетическое тестирование генов eNOS, AGTR2, CYP2D6.

В третьей главе автор анализирует проводимую пациентам фармакотерапию. Выявлена недостаточная частота назначений основных групп препаратов, также обращено внимание на отсутствие достижения целевых значений частоты сердечных сокращений у пациентов с ИБС.

Четвертая глава посвящена изучению распространенности аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС и лиц без данной патологии. Анализ частот встречаемости полиморфного варианта AA выявил статистическую разницу между группой пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения.

Изучение полиморфизмов гена eNOS позволило обнаружить связь полиморфного варианта TT с более ранним возрастом дебюта.

В пятой главе изложены результаты изучения встречаемости полиморфизмов гена CYP2D6 и влияния аллельных вариантов гена на эффективность терапии метопрололом. Обнаружено, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6*10, CYP2D6*4, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз

метопролола, выявляется большее снижение ЧЧС: в 1,6 раза для CYP2D6*10, в 1,7 раза для CYP2D6*4.

В шестой главе автор представил результаты исследования связи различных аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 с показателями ЭХО-КС и эффективностью терапии иАПФ. Не было выявлено различий показателей ЭХО-КС у пациентов с различными вариантами генов eNOS и AGTR2.

Изучение влияния полиморфизма гена AGTR2 у пациентов с ИБС на дозировку иАПФ периндоприла, позволило обнаружить, что в зависимости от аллельного варианта гена AGTR2 средние дозировки периндоприла для достижения целевых цифр АД, при исходно сопоставимых цифрах, составили: норма гомозигота (GG) - $4,6 \pm 0,3$ мг, гетерозигота (GA) - $5,2 \pm 0,3$ мг, мутация гомозигота (AA) - $6,2 \pm 0,3$ мг (при сравнении GG и AA, $p < 0,05$).

Далее представлено обобщение и обсуждение результатов работы. Соискателем проводятся аналогии с данными литературы, формулируются окончательные суждения и выводы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

При ознакомлении с диссертационной работой возник ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. При проведении фармакотерапии на госпитальном и амбулаторном этапах какие препараты преобладали: оригинальные (референтные) или воспроизведенные?
2. Какова в Ярославской области возможность проведения фармакогенетического тестирования для проведения персонализированной терапии метопрололом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Позднякова Николая Олеговича «Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Данная работа открывает новые пути в решении задач, связанных с оптимизацией терапии пациентов с различными формами ИБС.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым для кандидатских диссертаций, а ее автор, Поздняков Николай Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64,
E-mail: kanc@chelsma.ru
Телефон: +7 (351) 232-73-71

Подпись д.м.н., профессора Г.Г. Кетовой
«ЗАВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров и спецчасти
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Министерства
здравоохранения РФ

Кетова

Галина Григорьевна



Казакова

Татьяна Владимировна

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Барышева, В.О. Анализ распространенности генотипов по данным фармакогенетического тестирования / В.О. Барышева, Г.Г Кетова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. -№4. – С.58.
2. Барышева, В.О. Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике / В.О. Барышева, Г.Г Кетова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2016. -№1. – т.1.– С.4-7.
3. Барышева, В.О. Результаты применения фармакогенетического тестирования для повышения качества использования лекарственных препаратов кардиологического профиля / В.О. Барышева, Г.Г Кетова, Е.В. Климова и др. // Профилактика полипатий в кардиологии. – 2015. – С.9-11.