

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлёвой Марины Владимировны на диссертацию Позднякова Николая Олеговича «Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца», представленную к защите 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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной проблемой современной медицины. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре ССЗ. Данное заболевание имеет многофакторную структуру, однако, в большинстве случаев, в основе находится атеросклеротическое поражение сосудов, являющееся следствием эндотелиальной дисфункции. К нарушению тонуса сосудов могут приводить полиморфизмы генов, участвующих в регуляции процессов дилатации и констрикции сосудов. К таким генам можно отнести: ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ген рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2). Кроме функции регуляции тонуса сосудов, полиморфизм данных генов может играть роль в изменении фармакодинамического ответа на терапию заболевания, а также в течении болезни.

В лечении ИБС широко применяются липофильные бета-адреноблокаторы, в частности метопролол, который метаболизируется с участием CYP2D6. Гены, кодирующие функцию данного изофермента, являются высокополиморфными, поэтому фармакодинамический ответ на применение метопролола у пациентов с разными аллельными вариантами будет отличаться.

Таким образом, проведение анализа фармакотерапии у лиц с различными формами ИБС и изучение у данной когорты пациентов полиморфизмов генов эндотелиальной NO-синтазы, рецептора ангиотензина II 2, а также CYP2D6, является актуальным.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования, прежде всего, заключается в определении клинической значимости частоты встречаемости полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 в их влиянии на возраст дебюта ИБС. Изучена 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. Впервые изучено влияние аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 на особенности фармакотерапии ИБС ингибиторами АПФ. Впервые установлено клиническое значение определения полиморфизма гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10 у пациентов с ИБС, принимающих метопролол.

Научно-практическая значимость исследования

Важным для науки является выявление разной частоты встречаемости генотипа GG гена AGTR2 у пациентов по сравнению с лицами без ИБС. Интересным моментом работы также является обнаружение ассоциации аллельного варианта TT гена eNOS с более ранним развитием ИБС, по сравнению с дебютом ИБС при наличии других вариантов аллелей. Результаты диссертационной работы позволили выявить особенности терапии пациентов ИБС в зависимости от полиморфизмов 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

Использованный в диссертации современный и адекватный поставленным задачам методический уровень заслуживает высокой оценки. Представленные результаты выполнены на достаточном количестве экспериментов, обработаны в зависимости от распределение первичных данных с помощью современных параметрических и непараметрических методов статистического анализа (пакеты статистических программ Statistica). Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными. Поэтому достоверность основных положений диссертации не вызывает сомнений.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Текст диссертации изложен на 180 страницах и включает 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; иллюстрирована 51 таблицами и 10 рисунками.

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

В обзоре литературы диссертант демонстрирует хорошие знания исследуемой проблемы и излагает современные представления об особенностях фармакотерапии ИБС, о роли полиморфизмов генов в течении заболевания и фармакодинамическом ответе на лечение.

Во второй главе автор описывает исследуемую популяцию пациентов и методы, которые применялись в данной работе. Основу работы составили

клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 187 больных с ИБС: стабильная и нестабильная форма стенокардии, инфаркт миокарда, а так же 45 пациентов без ИБС. В работе приняли участие 232 человека, среди которых мужчин было 133 (57,3%), женщин - 99 (42,7%). Средний возраст составил $61,7 \pm 0,7$ лет.

В третьей главе представлены результаты анализа назначений лекарственных препаратов. Автор отмечает недостаточную частоту назначений препаратов, положительно влияющих на прогноз, у пациентов со стабильной формой стенокардии, а также обращает внимание на отсутствие достижения целевых значений частоты сердечных сокращений у пациентов с ИБС.

В четвертой главе автор излагает результаты изучения распространенности различных аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2. При анализе частоты встречаемости полиморфного варианта AA удалось обнаружить статистическую разницу между группой пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения.

При сравнении общей группы пациентов с ИБС и группы сравнения частота встречаемости аллельного варианта GG достоверно отличалась от группы сравнения, а изучение ассоциации аллельных вариантов гена eNOS и возраста начала ИБС позволило обнаружить, что в группе пациентов с ИБС с полиморфным вариантом TT возраст дебюта ИБС был самый ранний ($47,0 \pm 0,8$ лет), и он достоверно отличается от возраста начала заболевания у групп пациентов с аллельными вариантами GG и GT.

В пятой главе представлены результаты изучения влияния аллельных вариантов CYP2D6 на эффективность терапии метопрололом и анализ межлекарственных взаимодействий. 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 представлены 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 следует обсуждение результатов, где проведено обоснованное сопоставление полученных результатов с данными литературы. Выводы и рекомендации подтверждены полученными результатами, обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

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

Замечания по диссертационной работе

Вопросы к соискателю, возникшие при знакомстве с диссертацией, не являются принципиальными замечаниями, а носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Учитывали ли вы влияние других субстратов на активность CYP2D6, при анализе снижения ЧСС после приема метопролола у лиц с различными аллельными вариантами?
2. С чем связан выбор именно периндоприла, а не другого иАПФ, для анализа эффективности фармакотерапии, в зависимости от аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2?

Заключение

Диссертационная работа Позднякова Николая Олеговича «Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые оптимизации терапии пациентов с различными формами ИБС, имеющие существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

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
кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ
ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М.
Сеченова» Министерства
здравоохранения РФ



Журавлева

Марина Владимировна



Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Журавлева М.В. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований / М.В. Журавлева, А.Ю. Обжерина // Ведомости НЦЭСМП. — 2011. №2. — С. 31-34.
2. Малыхина, А. И. Проблема взаимозаменяемости лекарств. Фокус на периндоприл / А.И. Малыхина, М.В. Журавлева, А.К. Стародубцев и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013 - №5. - С.505-510.
3. Кукес, В.Г. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение службы клинической фармакологии / В.Г. Кукес, М.В. Журавлева, Д.А. Сычев // Доктор.Ру. - 2014. - N 53. - С. 23 - 30.
4. Журавлева, М.В. Значение службы клинической фармакологии в повышении эффективности и безопасности применения лекарственных средств / М.В. Журавлева // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - N 1. - С. 26 - 29.
5. Рогачева О.А. Сравнительное изучение эффективности и переносимости воспроизведенного и оригинального препаратов триметазидина у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Рогачева, М.В. Журавлева, Т.Р. Каменева и др. // Лечащий врач. – 2014. - №7. – С.92.