

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д. б. н. Д.В. Ребриков



09

2016 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Позднякова Николая Олеговича на тему: " Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, среди них большой вклад вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС – хроническое заболевание, имеющее многофакторную этиологию. В ее основе находится атеросклероз, в развитии которого большую роль играет эндотелий. Согласно современным представлениям, в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция, в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов, к которым можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

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. Также известно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью, не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума. Кроме того, фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства.

В лечении пациентов с ИБС широко применяются липофильные бета-адреноблокаторы, в частности, метопролол, который метаболизируется с участием CYP2D6. Ген данной ферментной системы является высокополиморфным, что может приводить к различному фармакодинамическому ответу пациентов, принимающих метопролол.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Новизна диссертационного исследования, а также новизна и достоверность полученных результатов, основных выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Автором определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 в их влиянии на возраст дебюта 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.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В диссертационной работе Н.О. Позднякова использованы современные высокоинформативные методы исследования. Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена адекватным

применением методов исследования, достаточным объемом экспериментальных исследований, а также критическому анализу полученных экспериментальных данных.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты работы имеют важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии. Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Высокую практическую значимость для медицины с целью оптимизации фармакотерапии пациентов с ИБС имеют результаты, полученные в ходе диссертационной работы. 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. Дозировки периндоприла, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена AGTR2 ниже ($4,6 \pm 0,3$ мг), чем у гомозигот по полиморфному варианту AA ($6,2 \pm 0,3$ мг).

Исследована частота встречаемости полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов со стабильной и нестабильной формами стенокардии, инфарктом миокарда и проведено сравнение данных аллельных вариантов генов с пациентами, не имеющими ИБС.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные в диссертации данные о различном фармакодинамическом ответе у пациентов с полиморфными аллельными вариантами генов eNOS, AGTR2 и CYP2D6 могут служить основанием для оптимизации фармакотерапии пациентов с ИБС.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр клинической фармакологии и терапии, а также кафедры фармакологии.

Заключение.

Диссертационная работа Позднякова Николая Олеговича «Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной клинической фармакологии.

В исследовании Позднякова Николая Олеговича решена важная современная задача – оптимизации фармакотерапии пациентов с ИБС, основанной на результатах генетического анализа генов eNOS, AGTR2 и CYP2D6.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Позднякова Николая Олеговича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от

24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии Лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «27» сентября 2016г.).

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ
Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАЕН

Леонова Марина Васильевна

«29» 09 2016г.

Подпись профессора Леоновой М.В. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.б.н., доцент

Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru petersonsb@mail.ru

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Позднякова Николая Олеговича на тему: «Клинико-фармакологическое значение генов СУР2D6,

ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца»

на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая

фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Контактный телефон (с кодом города)	+7 (495) 434-14-22
Адрес электронной почты	rsmu@rsmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Академик РАН, доктор биологических наук Сергей Анатольевич Лукьянов
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	И.о. заведующего кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член-корреспондент РАЕН, профессор, доктор медицинских наук
Основные работы (за последние 5 лет)	1. Леонова, М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / М.В. Леонова // Медицинский Совет. – 2015. - №17. – С.96-103. 2. Першук, И.В. Возможности преодоления тромбоцитарной

- резистентности к ацетилсалициловой кислоте у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда с имплантацией коронарных стентов / И.В. Перушков, С.Л. Остапенко, Т.Н. Кузнецова и др. // Кардиология. – 2016. – №7. – С.5-9.
3. Карпова, Н.Ю. Перспективы применения цитопротекторов в пожилом возрасте на примере кальцинированного аортального стеноза и ишемической болезни сердца / Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак и др. // «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». – 2015. - №11(4). - С.435-441.
4. Чукаева, И.И. Рациональная терапия артериальной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева. // «Системные гипертензии». – 2014. - №1. - С.29-33.
5. Румянцева, С. А. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью / С. А. Румянцева, Р. Г. Оганов, Е. В. Сипина и др. // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2012. - № 11(6). - С. 50-55..

