

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России, профессор

С.В. Шлык



2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность фармакотерапии у больных с коморбидной патологией и различными полиморфизмами генов системы детоксикации ксенобиотиков», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.10, созданный 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 14.01.04 - «Внутренние болезни».

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время коморбидной патологии уделяется большое внимание, как проблеме, ухудшающей прогноз и увеличивающей летальность и частоту инвалидизации. Одним из наиболее частых вариантов коморбидной патологии является тандем ожирения и артериальной гипертонии (АГ). Ожирением страдает 29,7 % населения Российской Федерации, АГ – 43%, а их сочетание выявляется у каждого пятого пациента. Первоочередной задачей у таких пациентов является быстрое достижение целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД), однако это не всегда легко реализуемо даже при использовании современных антигипертензивных

препаратов, рекомендованных для лечения АГ у больных ожирением, таких, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и их комбинации.

Один из основных элементов персонализации – учет взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в лекарственных превращениях, с клинической эффективностью используемых в рекомендованных схемах лечения препаратов. Согласно современным представлениям, около 60% всех лекарственных средств окисляются при участии ферментативной системы цитохрома Р-450, в то же время влияние на антигипертензивную эффективность БРА, иАПФ и БКК части генов системы детоксикации ксенобиотиков, например СYP2C9 и СYP11В2, в том числе у больных ожирением, изучено недостаточно. Кроме того, ранее не оценивалась зависимость эффективности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного профиля АД (СПАД), центрального аортального давления (ЦАД), жесткости сосудистой стенки от генетического полиморфизма генов СYP2C9 и СYP11В2.

Таким образом, взаимосвязь между антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе БРА, иАПФ и БКК, полиморфизмами генов СYP2C9 и СYP11В2 требует дальнейшего изучения.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Для достижения поставленной цели исследования было обследовано 160 пациентов с ожирением и АГ, рандомизированных впоследствии на 2 группы – получавших БРА+БКК (n=80) и иАПФ+БКК (n=80).

Соискатель использовал широкий спектр современных, информативных и адекватных задачам научной работы общеклинических (сбор анамнеза, объективный осмотр), инструментальных (ЭКГ, СМАД с определением показателей жесткости сосудистой стенки), лабораторных

(общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) и генетических (выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови с последующим определением полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2) методов исследования.

Материал исследования подвергнут статистическому анализу в компьютерной программе Statistica 12 (StatSoftInc, США) – рассчитаны количественные показатели, представленные интерквартильными интервалами и медианами, оценена статистическая значимость различий количественных показателей с помощью критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение выборок по качественным показателям произведено с помощью χ^2 -критерия в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень значимости – $p < 0,05$.

Достаточный объем исследований и качественная обработка полученных материалов дают основание считать результаты достоверными. Научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертации логично происходят из результатов проведенных автором исследований и полностью им соответствуют.

Научная новизна, значимость полученных автором результатов для науки и практики

В диссертационном исследовании Коваленко Ф.А. впервые изучены особенности достижения ЦУ АД, нормализации показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 системы детоксикации ксенобиотиков. Впервые установлена взаимосвязь антигипертензивной эффективности, влияния различных вариантов фармакотерапии, включающей БРА или иАПФ в комбинации с БКК, на показатели СПАД, ЦАД, жесткости сосудистой стенки с различными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаниями у лиц с ожирением и АГ. Кроме того, впервые предложена предпочтительная

комбинация блокаторов РААС с БКК с учетом соответствующих полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаний у больных ожирением и АГ.

Все полученные результаты подтверждают научную значимость работы для теоретической и практической медицины. Исследование выполнено на должном методическом уровне и представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Полученные автором результаты успешно интегрированы в учебно-педагогический и научно-исследовательский процесс на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Практическая часть результатов исследования внедрена в клиническую практику кардиологического отделения МБУЗ КГК «Больница скорой медицинской помощи» и терапевтического отделения МБУЗ ГП №7.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы к широкому практическому использованию в медицинских учреждениях стационарного и поликлинического звена, в работе специалистов общего врачебного, терапевтического и кардиологического профилей. Также они могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов и при постдипломной подготовке специалистов в области внутренних болезней.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация Коваленко Фёдора Андреевича написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком с использованием общепринятой научной терминологии, изложена на 146 страницах машинописного текста, включает в себя оглавление, введение, обзор литературы по исследуемой теме, описание материалов и методов исследования, четыре главы, посвященные результатам собственных исследований, их обсуждение,

заключение, клинические примеры, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списки условных сокращений и использованной литературы. В работе представлены 53 таблицы и 6 рисунков. Список литературы насчитывает 244 источника, в составе которых – 100 отечественных и 144 зарубежных работ.

В целом, стиль изложения, материал, продуманность и логичность работы производят благоприятное впечатление. Во введении четко дана общая характеристика работы, сформулирована цель исследования. Согласно поставленной цели, сформулированы 6 задач для исследования, продемонстрированы научная новизна и практическая значимость. В обзоре литературы осуществлен анализ различных современных источников, раскрыто современное представление о проблемах коморбидности и сочетания ожирения и АГ и необходимости персонифицированного подхода к лечению подобных пациентов. Во второй главе автором подробно описан дизайн исследования, дана общая характеристика исследуемой выборке пациентов, приведены критерии включения и исключения, показаны основные этапы, представлены методы исследования и статистической обработки данных. В третьей главе приведены исходные значения исследованных параметров у пациентов с ожирением и АГ. В четвертой главе описана сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность различных вариантов комбинированной фармакотерапии у обследованных без учета генетического полиморфизма. В пятой и шестой главах приведена динамика показателей ЦУ АД, СПАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки на фоне терапии БРА или иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 соответственно, а также представлены результаты с учетом ген-генных взаимодействий. В обсуждении результатов исследования автор сопоставил полученные результаты диссертационного исследования с данными различных современных исследований.

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать заключение, выводы и практические рекомендации, которые аргументированы полученным материалом и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, ее положения и выводы, оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям данного рода. Тематика опубликованных работ в достаточной мере отражает суть диссертации. Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет. Следует отметить встречающиеся орфографические, технические ошибки. Однако, по ходу обсуждения возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить отсутствие контроля АД у больных, включенных в исследование и получавших до включения антигипертензивную терапию в виде блокаторов РААС и/или БКК, диуретиков?
2. Насколько реально использование использованного Вами генетического тестирования в рутинной клинической практике для повышения эффективности антигипертензивной терапии?

Заключение

Диссертация Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность фармакотерапии у больных с коморбидной патологией и различными полиморфизмами генов системы детоксикации ксенобиотиков» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – повышения эффективности и индивидуализация терапии пациентов с ожирением и артериальной

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность фармакотерапии у больных с коморбидной патологией и различными полиморфизмами генов системы детоксикации ксенобиотиков» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни (медицинские науки), представленной в диссертационный совет Д.208.008.10 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д.1, г. Волгоград, 400131).

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Шлык Сергей Владимирович ректор, доктор медицинских наук, 14.01.05 – Кардиология, профессор.
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Дроботя Наталья Викторовна проректор по учебной работе, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, доктор медицинских наук, профессор, 03.00.13 – Физиология, профессор.
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Малахов М.В., Пироженко А.А. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов. Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22. № 2. С. 217-226. 2. Арутюнян Л.В., Дроботя Н.В., Пироженко А.А. и соавт. Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределением аллелей и генотипов полиморфного маркера С825Т гена GNB3 среди больных, проживающих в Ростовской области. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т.

12. № 1. С. 66-69.

3. Дроботя Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 5. С. 26-30.

4. Дроботя Н.В., Пироженко А.А., Арутюнян Л.В. Оценка кардиопротективной эффективности терапии, основанной на комбинации и-АПФ с прямым ингибитором ренина у больных артериальной гипертензией. В сборнике: Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения Сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Под редакцией С.В. Шлык, Г.В. Шавкуты. 2017. С. 53-57.

5. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Скаржинская Н.С., Сафроненко А.В. и соавт. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2017; 1 (8):32-38.

6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Чесникова А.И. и соавт. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(12):131-142.

7. Дроботя Н.В., Торосян С.С., Гусейнова Э.Ш., Моргунов М.Н. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на ультразвуковые характеристики желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 1. С. 22-27.

8. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Самакаев А.С. и соавт. Изучение жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от некоторых факторов риска и ассоциированных клинических состояний *CardioСоматика*. 2019. Т. 10. № 1. С. 6-11.

	9. Дзюрич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е. Сравнительный анализ диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский вестник Юга России. 2019. Т. 10. № 1. С. 20-27.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	344022
Объект	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
город	Ростов-на-Дону
Улица	Переулок Нахичеванский
Дом	29
Телефон	+7(863)2504193
e-mail	oct@rostgmu.ru
Web-сайт	https://www.rostgmu.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ректор



С.В. Шлык

Исполнитель
Дроботя Н.В.
8(863)2504193

С.В.

