

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Лифшиц Галины Израилевны на диссертацию Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма некоторых 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

Актуальность научно-исследовательской работы Коваленко Ф.А. связана с изучением такой важной современной проблемы, как коморбидная патология. Автором изучен один из наиболее часто встречаемых вариантов коморбидности – сочетание ожирения и артериальной гипертензии (АГ). Тяжесть течения и неблагоприятный прогноз АГ у пациентов с ожирением диктует необходимость улучшения качества лечения таких больных и постоянной его оптимизации.

Несмотря на успехи, достигнутые в терапии АГ у лиц с ожирением, недостаточно изучен вопрос взаимосвязи эффективности назначаемых лекарственных препаратов с индивидуальными особенностями метаболизма пациента, в первую очередь обусловленными вариативностью полиморфизма генов. В связи с этим проведенное Коваленко Ф.А. исследование влияния на антигипертензивную эффективность БРА, иАПФ и БКК полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков - CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с

ожирением является своевременным и обоснованным новыми тенденциями в медицинской науке. Результаты работы привлекают своей научной и практической ценностью, так как расширяют современные представления о персонализации лечения АГ у больных ожирением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность выдвигаемых Коваленко Ф.А. научных положений обеспечивается репрезентативностью исследованной выборки, включающей 160 больных АГ и ожирением, разделенных на две равноценные группы в зависимости от получаемой лекарственной терапии – комбинации БРА+БКК(80 человек) и иАПФ+БКК (80 человек), сходных по возрасту и исходным значениям исследуемых параметров АД, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД).

В ходе выполнения работы автор применяет современные и высокоинформативные методы лабораторной и инструментальной диагностики, такие, например, как молекулярно-генетическое тестирование, суточное мониторирование АД (СМАД). Дизайн работы, в том числе критерии включения и исключения, грамотно детализированы. Статистическая обработка полученных в ходе выполнения работы данных проведена на хорошем уровне, отвечающем современным стандартам медицинской статистики. Выводы и практические рекомендации логично сформулированы и отражают полученные результаты.

Научная новизна, значимость полученных автором результатов для науки и практики

Диссертационная работа Коваленко Ф.А. является целостным и самостоятельным исследованием, расширяющим представление о возможностях персонализации лечения АГ у больных ожирением. Автором впервые изучено влияние наличия тех или иных полиморфных вариантов

генов CYP2C9 и CYP11B2 на эффективность антигипертензивной терапии комбинациями блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с БКК у пациентов с ожирением. Кроме того, Коваленко Ф.А. в своей диссертационной работе выявляет не только влияние на частоту достижение целевого уровня АД, но и изучает динамику параметров суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у обследованных лиц. Как результат проведенной работы Коваленко Ф.А. предложен и обоснован выбор одной из двух исследованных комбинаций антигипертензивных исходя из предварительного определения полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаний у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией. Немаловажным фактором является и успешное внедрение результатов диссертационного исследования в практическую деятельность учреждений здравоохранения Краснодарского края.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Материалы полученные в результате выполненного Коваленко Ф.А. диссертационного исследования можно рекомендовать, работы могут использоваться в учебном процессе подготовки студентов, ординаторов медицинских ВУЗов и врачей терапевтических и кардиологических специальностей. Также их можно советовать для внедрения в реальную клиническую практику поликлинических и стационарных медицинских учреждений.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

в научной печати

На основании полученных данных автором опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертационного исследования доложены на многочисленных российских конференциях, в том числе с международным

участием. Все основные положения, выводы и практические рекомендации изложены в автореферате диссертации.

Оценка содержания работы и оформления диссертации

Работа хорошо воспринимается при изучении. Суть диссертационного исследования изложена в традиционном стиле на 152 страницах машинописного текста, включает в себя 53 таблицы и 6 рисунков. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего в себя 244 источников, из них – 100 отечественных и 144 зарубежных. Работа выдержана в едином стиле, описание результатов наглядно представлено в таблицах и рисунках.

Коваленко Ф.А. подробно и критично изучены источники литературы и с учетом этого обоснована актуальность изучаемой проблемы, поставлена цель исследования и определены его задачи. Вторая глава – материалы и методы представляет собой подробный анализ клинического материала, с описанием используемых методов инструментальной и лабораторной диагностики, а также средств медицинской статистики, наглядно отраженный в дизайне исследования.

В главах, содержащих результаты собственных исследований автора, описаны исходные значения всех изучаемых параметров и отражено распределение полиморфизмов генов в обеих группах исследования. Автором проводится грамотный и исчерпывающий анализ динамики антигипертензивной и вазопротективной эффективности исследованных вариантов комбинированной фармакотерапии без учета генетического полиморфизма и в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Основываясь на полученных достоверных данных, диссертант определяет основные научные положения работы, аргументируя ими заключение, выводы и практические рекомендации. Представленный библиографический список работ полностью соответствует требованиям.

Таким образом, можно резюмировать, что диссертация Коваленко Ф.А. соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет, однако по ходу обсуждения возникли следующие вопросы:

1. Нужно ли уменьшать стартовые дозы в терапии БРА+БКК и иАПФ+БКК у пациентов с комбинацией полиморфизмов *1/*3 CYP2C9 и *2/*2 CYP11B2, с целью предотвращения нежелательной гипотонии?
2. Насколько затратной для практического здравоохранения будет предложенная Вами методика подбора антигипертензивной терапии с учетом полиморфизмов CYP2C9 и CYP11B2?

Заключение

Диссертация Коваленко Ф.А. «Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфизма некоторых генов системы детоксикации ксенобиотиков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, содержит новое и актуальное решение важной задачи – персонализация комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и АГ на основе учета полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Научная и практическая значимость и актуальность диссертационной работы Коваленко Ф.А. соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 01.10.2018г. №1168) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор работы Коваленко Фёдор Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Согласен на обработку персональных данных:

Д.м.н., заведующая
лабораторией персонализированной
медицины Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
Сибирского отделения
Российской академии наук

Галина Израилевна Лифшиц

Подпись доктора медицинских наук Лифшиц Г.И. заверяю

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт химической
биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения
Российской академии наук
кандидат химических наук



Павел Ефимович Пестряков

09.11.2020 год

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфизма некоторых 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).

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Лифшиц Галина Израилевна	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – «Кардиология» (медицинские науки), доцент	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук	Заведующая лабораторией персонализированной медицины	<p>1. Слепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(10):78-85.</p> <p>2. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., ... Лифшиц Г.И. и соавт. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учётом этнических различий. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (10):66-71.</p> <p>3. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., ... Лифшиц Г.И. и соавт. Этнические различия в генетике развития</p>

примере двух популяций:
русские и буряты).
Фармакогенетика и
фармакогеномика. 2019; 2: 17-
18.

4. Зеленская Е.М., Барбараш
О.Л., Ганюков В.И., ...
Лифшиц Г.И. и соавт.
Протокол: влияние сочетанного
носительства СУР2С19*2 и *17
на эффективность лечения
клопидогрелом. Российский
кардиологический журнал.
2017;22(10):113-117.

5. Кох Н.В., Слепухина А.А.,
Лифшиц Г.И. Подходы к
профилактике и лечению
метаболического синдрома:
нутригенетика. Сибирское
медицинское обозрение. 2017;
5(107):105-109.

6. Лифшиц Г.И., Кох Н.В.,
Киреева В.В., Апарцин К.А.
Некоторые молекулярно-
генетические механизмы
формирования ожирения и
метаболического синдрома.
Фармакогенетика и
фармакогеномика. 2017; 1:5-9.

7. Зеленская Е.М., Кох Н.В.,
Киреева В.В., Апарцин К.А., ...
Лифшиц Г.И. Ассоциация гена
СУР11В2 с риском развития
гипертонической болезни и
атеротромботических
осложнений.

			<p>Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016, №15(3):63-68.</p> <p>8.Кох Н.В., Воронина Е.Н., Лифшиц Г.И. Полиморфизм гена APOE, как фактор риска дислипидемии, атеротромбоза и потенциальный фармакогенетический маркер терапии статинами у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз и дислипидемии.2016; 3 (24):107-115.</p>
--	--	--	--

Согласен на обработку персональных данных:

Д.м.н., доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины
 Федерального государственного бюджетного
 учреждения науки Институт химической биологии и
 фундаментальной медицины
 Сибирского отделения Российской академии наук

Галина Израилевна Лифшиц

Подпись доктора медицинских наук, доцента Лифшиц Г.И. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного
 бюджетного учреждения науки Институт химической
 биологии и фундаментальной медицины
 Сибирского отделения Российской академии наук
 кандидат химических наук




Павел Ефимович Пестряков

06.10.2020 год

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Лифшиц Галина Израилевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Коваленко Фёдора Андреевича на тему: «Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфизма некоторых генов системы детоксикации ксенобиотиков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни» в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Д.м.н., заведующая
лабораторией персонализированной
медицины Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
Сибирского отделения
Российской академии наук



Галина Израилевна Лифшиц

06.10.2020 год