

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Яхонтова Давыда Александровича на диссертационную работу Морозовой Натальи Игоревны

«Персонифицированный подход к выбору антигипертензивной терапии, основанный на фенотипических особенностях и полиморфизме кандидатных генов артериальной гипертензии у населения Горной Шории», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Артериальная гипертензия по-прежнему остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного общества, являясь важнейшим корригируемым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений. В настоящее время доказано, что основным инструментом снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией является достижение и поддержание целевого уровня артериального давления. Несомненно, одной из причин, влияющих на выбор антигипертензивной терапии и вызывающих определенные трудности в подборе оптимального лечения пациентов с артериальной гипертензией, является коморбидная патология. В последние годы все большее значение приобретают такие метаболические факторы, как ожирение, нарушения липидного и углеводного обменов. Их динамическое прогрессирование связано с меняющимся образом жизни, который оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека. Особенно сильно пагубное воздействие данных факторов риска заметно на примере малых коренных народностей, которые на протяжении долгого времени придерживались определенных традиций ведения хозяйства и рациона питания.

Кроме этого, результаты ряда исследований демонстрируют наличие взаимосвязи генотипа с терапевтическим эффектом некоторых антигипертензивных препаратов. На сегодняшний день обсуждается широкий

спектр потенциальных генов-кандидатов, полиморфизм которых может в разной степени определять чувствительность к терапии. Также показано, что генетический полиморфизм имеет выраженную популяционную зависимость. Поэтому, особенно перспективным представляется изучение таких закономерностей на примере малых этнических групп, имеющих свой уникальный генотип.

Таким образом, диссертационное исследование Морозовой Н.И. на тему «Персонифицированный подход к выбору антигипертензивной терапии, основанный на фенотипических особенностях и полиморфизме кандидатных генов артериальной гипертензии у населения Горной Шории» является весьма актуальным и представляет не только научный интерес, но и обладает важной практической значимостью.

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

Диссертационная работа основана на материалах обширного клинико-эпидемиологического исследования населения Горной Шории. Обоснованность научных положений и выводов подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений (530 пациентов с артериальной гипертензией), использованием широкого спектра клинических, лабораторных, молекуларно-генетических, инструментальных методов диагностики, а также применением современных методов статистического анализа, включая регрессионный и многофакторный анализ.

Положения, выносимые на защиту, представляют собой сфокусированные ключевые моменты работы. Выводы и практические рекомендации являются следствием проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Морозовой Н.И. содержит оригинальные научные результаты и характеризуется высоким уровнем научной новизны. Получены новые данные, отражающие особенности индивидуального ответа больных артериальной гипертензией на медикаментозную терапию у коренного и некоренного населения Горной Шории. В данной популяции впервые изучены фенотипические признаки и генетические маркеры, влияющие на достижение целевого уровня артериального давления, а также определяющие регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. Показано, что наличие дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией снижает эффективность, проводимой терапии. Диссидентом также определен ряд ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии с эффективностью различных схем антигипертензивной терапии. На основе комплексной оценки полученных данных создан алгоритм, позволяющий выбрать наиболее результативную схему терапии пациентов с артериальной гипертензией, в зависимости от фенотипических, генетических особенностей, этнического фактора.

Достоверность выводов диссертации обеспечена достаточной выборкой, грамотным подходом к статистической обработке данных, всесторонним решением задач, сформулированных в соответствии с поставленной целью.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Реценziруемая работа имеет высокую ценность, поскольку результаты, полученные в ходе исследования, не только подтверждают научные теории, но и могут быть непосредственно применены на практике. Проведенный автором анализ больных малых этнических групп позволяет расширить представления о генетических особенностях, определяющих эффективность лечения артериальной гипертензии и выбрать оптимальные персонализированные подходы к антигипертензивной фармакотерапии у населения Горной Шории.

Основные результаты диссертационного исследования широко обсуждались на научных конференциях и достаточно представлены в научной литературе, в том числе 6 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, предназначены для использования в клинической практике специалистов терапевтического и кардиологического профиля. Внедрение индивидуальных программ по лечению пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории позволило минимизировать сроки подбора наиболее эффективных лекарственных средств.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа представлена на 187 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 46 рисунками, включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов, результатов исследования с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический указатель. Список литературы представлен 155 источниками отечественных и 71 зарубежных авторов, 65% которых относится к последнему десятилетию.

Диссертация выдержана в едином стиле, написана грамотным литературным языком. Введение отражает общую характеристику работы, сформулированы цель и задачи исследования. Представлена теоретическая и практическая значимость, научная новизна, а также результаты апробации и степень внедрения полученных данных в практику.

Обзор литературы содержит актуальные сведения о современных принципах антигипертензивной терапии, подробно изучены данные о влиянии различных факторов на ее эффективность.

Во второй главе представлен дизайн исследования, клиническая характеристика обследованных пациентов, описаны клинический,

антропометрический, инструментальный, лабораторный, генетический, статистический методы, используемые в исследовании.

В третьей главе представлены полученные результаты с наглядным их отображением в таблицах и рисунках. В данной главе автор последовательно решает все поставленные в исследовании задачи. Обсуждая полученные результаты, докторант проводит их сопоставление и анализ с данными, полученными в современных отечественных и зарубежных исследованиях.

В заключении автором обсуждаются основные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью соответствует содержанию и структуре диссертации, в нем изложены основные выводы работы, что дает возможность составить общее представление о диссертационном исследовании.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако при ее тщательном изучении возникло несколько замечаний и вопросов.

Замечания.

1. Слишком громоздкое название (17 слов)
2. Складывается впечатление, что автор смешивает понятия «этническая принадлежность» и «национальность». Под этнической принадлежностью следует понимать сложившуюся сообщность людей, объединенных едиными традициями, языком, иногда территориями. Национальность – осознанное отнесение себя к какому-либо этносу, самоопределение
3. Считаю, что практическая рекомендация №1 универсальна не только для жителей Горной Шории

Вопросы

1. Чем отличается когорта лиц с «АГ и ожирением» от когорты лиц с «абдоминальным ожирением» (положение №2)?

2. Если назначение моно-, 1- и 2-компонентной антигипертензивной терапии проводилось путем рандомизации, то как это согласуется с содержанием предыдущего абзаца (стр.43), где препараты назначались по клиническим показаниям?
3. Какому количеству больных с сахарным диабетом и ИБС назначалась монотерапия и почему?
4. Почему не представлены данные о стадиях ГБ?
5. Практические рекомендации №№ 3 и 4 требуют изначального определения полиморфных вариантов генетических маркеров. Насколько это выполнимо в рутинной практике?

Следует сказать, что сделанные замечания являются непринципиальными и не влияют на общую высокую оценку работы, а заданные вопросы имеют уточняющий характер.

Заключение

Диссертация Морозовой Натальи Игоревны «Персонифицированный подход к выбору антигипертензивной терапии, основанный на фенотипических особенностях и полиморфизме кандидатных генов артериальной гипертензии у населения Горной Шории», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная задача определения фенотипических и генетических факторов, влияющих на достижение целевого уровня артериального давления и регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, имеющая значение для развития медицины.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне, научной и практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановлений от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; Тел.: 8 (383) 222-32-04; <https://ngmu.ru>; kaffarm@yandex.ru.



СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте Морозовой Натальи Игоревны, представившей диссертацию на тему «Персонифицированный подход к выбору антигипертензивной терапии, основанный на фенотипических особенностях и полиморфизме кандидатных генов артериальной гипертензии у населения Горной Шории», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, тел. 8 (3842) 643-308

Фамилия Имя Отчество	Гражданство	Место основной работы/ с указанием организации, министерства, ведомства, города/, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Адрес электронной почты, контактные телефоны	Основные публикации в соответствующей сфере исследования в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
Яхонтов Давыд Александрович	гражданин Российской Федерации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.	доктор медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология	профессор кафам@yandex.ru. +7(383)222-32-04	1. Актуальные аспекты фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии / Д. А. Яхонтов, К. А. Штайннер, Е. М. Бекшенева, Ю. О. Останина // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 39-40. 2. Деришева. Д. А. Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А.	

г. Новосибирск, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины			<p>Деришева, Д. А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 88. – С. 339.</p> <p>3. Валсартан/ сакубитрил в отдаленном периоде наблюдения у больных резистентной артериальной гипертензией / К. А. Шрайнер, Е. М. Бекшенева, Ю. О. Останина, Д. А. Яхонтов // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 2-2. – С. 101.</p> <p>4. Яхонтов, Д. А. Артериальная гипертензия в постковидном периоде: клинические особенности, когнитивный статус, биологический возраст пациентов / Д. А. Яхонтов, Е. М. Бекшенева, Ю. О. Останина // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. № 88. – С. 44.</p> <p>5. Хидирова, Л. Д. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, П. Г. Малонов // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 109-118.</p> <p>6. Хидирова. Л. Д.</p>	

			Персонифицированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов // Медицинский алфавит. – 2020. – № 13. – С. 16-19.
--	--	--	--

Ученый секретарь учченого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
 «Новосибирский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 Доктор медицинских наук, профессор

Оппененко Марина Фёдоровна


