

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессора кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России Шаталовой Ольги Викторовны на диссертационную работу Чертовских Яны Валерьевны на тему: «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

Полиморфизм генов ферментов-метаболизаторов, ферментов-переносчиков может играть «ключевую» роль в фармакокинетике ряда лекарственных препаратов, которые широко применяются для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 цитохрома P450, участвующего в пресистемном метаболизме обуславливает нередко встречающуюся вариабельность фармакологического ответа на лекарственные препараты. Частота распространения аллелей данного гена заметно отличается у представителей различных рас и этнических групп.

Расширение знаний в области фармакогенетики позволит выявить расово-этнические особенности различий фармакологического ответа в зависимости от распространённости генетических биомаркёров в том или ином регионе. Данный аспект играет важную роль при принятии клинических решений, особенно в такой многонациональной стране, как Россия. В Республике Саха (Якутия), где большую часть населения составляет коренной народ республики, существует потребность в оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний с учетом генетических особенностей местного населения. Применение фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии способствует повышению эффективности и безопасности оказания медицинской помощи.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Чертовских Я.В. «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» не вызывает сомнений.

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

Высокая степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждаются репрезентативным и достаточным объемом совокупной выборки ($n=825$), а также применением адекватных методов статистического анализа.

Поставленная автором цель - оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия), была реализована в полном объеме.

Полученные данные имеют большую практическую значимость, что позволяет обосновать дальнейшие исследования, направленные на персонализацию фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Сформулированные задачи диссертационной работы последовательны, как и само исследование, полностью отражены в результатах и выводах. Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам диссертационной работы, Цель исследования раскрывает тему диссертации.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Чертовских Яны Валерьевны впервые проведен анализ этнической чувствительности к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами с помощью сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов и русских. В результате выполненной работы выявлена ассоциация подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола и полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 среди якутов.

На основании полученных данных фармакогенетического тестирования можно прогнозировать эффективность и безопасность применения антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов этнических якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изучены и сопоставлены частоты аллельных вариантов и генотипов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди этнических групп якутов и русских.

Оценка результатов внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов этнических якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: востребованность, приверженность, отношения врачей и пациентов - создает условия для оптимизации тактики ведения и повышения эффективности лечения данного контингента больных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Сформулирована концепция персонализированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов этнических якутов, основанная на анализе особенностей распространенности клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств. Разработанные подходы к персонализированной терапии на основе фармакогенетического тестирования к варфарину, клопидогрелу, метопрололу, дабигатрану, статинам могут быть рекомендованы для внедрения в работу отделений терапии, кардиологии, неврологии, интенсивной терапии с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Выявленные особенности распространенности клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, в популяции в Республике Саха (Якутия) могут быть использованы в данном регионе для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, которые характеризуются высокими показателями смертности и частотой осложнений.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы поликлиники Якутской больницы ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России, хирургического и терапевтического отделений Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи.

Полученные в результате исследования научные данные используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при проведении теоретических и практических занятий на циклах повышения квалификации врачей терапевтов и клинических фармакологов и на кафедре пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Северо-Восточного Федерального Университета (СВФУ).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни – п.7. Изучение распространенности и особенностей течения заболеваний внутренних органов, совершенствование технологий их профилактики и лечения у коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, п.8. Совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.; и паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология - п.6 Исследование фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств.

Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п.10. Проведение фармакогенетических исследований, п.18 Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний, п.20 Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в ведущих научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 4 публикации в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Чертовских Яны Валерьевны имеет традиционное изложение материала, состоит из обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с анализом собственных результатов исследований и их обсуждений, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 145 листах компьютерного текста, содержит 45 таблиц и иллюстрирована 18 рисунками.

Раздел «Введение» содержит обоснования актуальности проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно изложены вопросы современного состояния проблемы, включающий 148 литературных источников - 49 отечественных и 99 зарубежных, полностью характеризует актуальное состояние проблемы, логично подводит к цели диссертационной работы.

Во второй главе детально описаны материалы и методы. Представлен дизайн исследования, приведены критерии включения, невключения и исключения из исследования, отражены лабораторные и инструментальные методы, выбранные для обследования больных. Приведены методы статистической обработки данных, которые представляются современными, информативными, соответствующими цели и задачам исследования.

Описание результатов собственных исследований занимает большую часть работы по объему, отвечает на поставленные цели и задачи.

Материалы диссертации изложены автором в наглядной демонстративной форме и полностью документированы.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из результатов работы, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. В исследование включены пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым назначен антагонист витамина К или дабигатран. Чем обусловлен выбор антикоагулянтов в данной ситуации?
2. Чем обусловлена необходимость внедрения фармакогенетического тестирования при назначении бета-адреноблокаторов у пациентов ИБС?

Данные вопросы носят уточняющий характер и несколько не снижают уровень значимости выполненного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи - оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

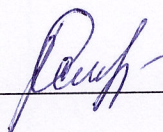
Учитывая актуальность темы и область решаемых задач, новизну полученных результатов и их практическую и теоретическую значимость, диссертация Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. No 842,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Чертовских Яна Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (3.3.6.), доцент,
профессор кафедры клинической фармакологии и
интенсивной терапии ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России,

Подпись

 О.В. Шаталова

Дата 22.05.2023

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись доктора медицинских наук О.В. Шаталовой удостоверяю:
Проректор по научной деятельности ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Михаил Евгеньевич Стаценко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России)
Адрес организации: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
Тел. +7 (8442) 38 50 05
E-mail: post@volgmed.ru
Официальный сайт: <https://www.volgmed.ru>