



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ _____
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»,
проф., д.м.н. Г.В. Артамонова

«18» 08 2020 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
**Вьюна Олега Геннадьевича на тему «Роль генетических и провоспалительных
факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов
молодого возраста», представляемой на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология,
медицинские науки**

Актуальность темы диссертационного исследования. Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и одной из основных причин высокой смертности. Известно, что регулирование артериального давления является сложным процессом, зависимым от множества факторов, которые модулируются диетой, физической активностью, психосоциальными факторами, старением, а также генетической предрасположенностью, функциональным состоянием эндотелия кровеносных сосудов и выраженностью системной воспалительной реакции. Имеющиеся данные убедительно указывают на то, что регулярное применение антигипертензивных препаратов с целью снижения хронически повышенного артериального давления крови связано со значительным уменьшением смертности и других

неблагоприятных последствий, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца и хроническое заболевание почек. В то же время известно, что контроль артериального давления крови достигается примерно у 50% лиц, лечившихся от АГ, несмотря на наличие значительного спектра антигипертензивных препаратов разных фармакологических групп. Хотя существует множество причин, способствующих недостаточному эффекту фармакологических препаратов, влияющих на повышенный уровень артериального давления, роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с этой проблемой, а также выраженности сосудистого воспаления, в последние годы приобретает все большее значение.

Неспособность предсказать, какое антигипертензивное средство окажется наиболее эффективным у конкретного индивида в процессе лечения, требует формирования персонифицированных подходов в лечении АГ. Кроме того, индивидуальный подход в ведении пациентов с АГ может помочь своевременно выявлять группу лиц, которые подвержены высокому сердечно-сосудистому риску, до того, как будет нанесен значительный ущерб здоровью, и которым можно будет проводить эффективную профилактику и лечение, потенциально предотвращая серьезные осложнения. В связи с вышеизложенным, актуальность темы исследования не вызывает сомнений и определяет его цель и задачи. Работа является своевременной и имеет научное и практическое значение.

Связь темы исследования с планами медицинской науки. Исследование выполнено в соответствии с планом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка новизны исследования, достоверность и ценность полученных автором результатов. В своей работе диссертант впервые провел анализ частоты полиморфизмов 9 генов-кандидатов, участвующих в регуляции артериального давления крови в норме и при патологических состояниях, у пациентов с АГ молодого возраста, а также возможное их влияние на эффективность проводимой гипотензивной терапии лозартаном. Впервые было показано, что эффективность

антигипертензивной терапии лозартаном в указанной группе пациентов была сопряжена с полиморфизмом генов ангиотензина II (*AGT* 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1* 1166 A>C) и NO-синтазы (*NOS3* 894 G>T). Автор впервые показал, что у пациентов молодого возраста с АГ недостаточная эффективность антигипертензивной терапии сопряжена с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови. В отличие от этого, в подгруппе пациентов с исходно нормальной концентрацией, указанных маркеров воспаления в крови, терапия лозартаном способствовала достижению целевых значений артериального давления крови. Научно-практическая значимость проведенного автором исследования заключается в том, что полученные результаты позволили углубить знания о роли генетических полиморфизмов и сосудистого воспаления в персонифицированном подходе к антигипертензивной терапии в группе пациентов молодого возраста. Доказана значимая связь эффективности антигипертензивной терапии лозартаном в группе молодых пациентов с полиморфизмами генов ангиотензина II (*AGT* 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1* 1166 A>C) и NO-синтазы (*NOS3* 894 G>T), а также с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови. В работе научно обоснована целесообразность оценки полиморфизма генов ангиотензина II (*AGT* 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1* 1166 A>C) и NO-синтазы (*NOS3* 894 G>T), а также выраженность сосудистого воспаления по уровню высокочувствительного С-реактивного белка, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови в группе молодых мужчин с целью прогноза эффективности антигипертензивной терапии лозартаном.

Обоснованность научных положений и выводов. Название работы соответствует цели, задачи четко определены и достаточны для ее достижения. Работа выполнена на высоком методическом уровне с учетом добровольного информированного согласия пациентов на включение в исследование. Обоснованность научных положений и выводов сомнений не вызывает, поскольку в

исследовании при первичном включении автор использовал достаточный объем клинических исследований. В исследование были включены 120 мужчин в возрасте 25-44 лет, средний возраст которых составил $33,42 \pm 2,91$ года. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. На проведение исследования было получено разрешение локального Этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 8 от 25.10.2019 г.).

Пациенты мужского пола имели диагноз АГ I стадии, установленный на основании жалоб, анамнеза, объективных и дополнительных методов обследования. Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями (четвертый пересмотр) «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013). Стратификацию риска проводили с учетом Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (ESC, 2013). Группы пациентов были корректно разделены на две подгруппы, с учетом достижения целевых значений артериального давления крови на фоне приема препарата лозартан. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Для статистического анализа данных выбраны актуальные методы корреляционного анализа и непараметрический метод с вычислением критерия X^2 в таблицах сопряженности с использованием программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6.0. Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что полученные результаты и основные положения диссертации обоснованы и достоверны.

Значимость результатов исследования для медицинской науки и клинической практики. Диссертационная работа Вьюна Олега Геннадьевича «Роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста», представляется значимой для медицинской науки, поскольку автором были углублены знания о роли генетических и провоспалительных факторов в прогнозе эффективности гипотензивной терапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста, а также получены новые данные о конкретных генных полиморфизмах и маркерах воспалительной реакции, которые целесообразно учитывать при разработке персонифицированного подхода в лечении АГ. Данная работа имеет большое значение для практической деятельности терапевтов и кардиологов, поскольку в клинической практике весьма важным является возможность предсказать, какое антигипертензивное средство окажется наиболее эффективным у конкретного индивида в процессе лечения, что требует формирования персонифицированных подходов в лечении АГ.

Личный вклад автора. Диссертационная работа написана автором самостоятельно. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Работа обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для защиты, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Вьюн О.Г. принимал непосредственное участие в получении исходных данных: осуществлял ведение пациентов, заполнение медицинской документации, составление базы данных. Также самостоятельно проведены изучение и анализ данных зарубежной и отечественной литературы по теме работы, статистическая обработка результатов исследования, их научная интерпретация и обсуждение. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования. Самостоятельно подготовлены основные публикации по выполненной работе, произведено написание и оформление рукописей и автореферата диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Сформулированные в работе принципиальные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть включены в обучающие программы по оценке сердечно-сосудистых факторов риска и персонализированному подходу к антигипертензивной терапии в группе пациентов молодого возраста образовательных учреждений различного уровня на территории Российской Федерации, а также в учебный процесс при подготовке студентов старших курсов медицинских ВУЗов. Следует отметить имеющийся высокий уровень внедрения полученных результатов диссертации в практическое здравоохранение. Результаты исследования уже внедрены в практику оказания медицинской помощи больным КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеется несколько вопросов дискуссионного характера, которые в целом не влияют положительную оценку диссертации.

Замечание: с учетом высокой научной новизны и актуальности для здравоохранения полученных данных, хотелось бы порекомендовать более широко представить результаты диссертационного исследования в научных журналах, индексируемых в отечественных и зарубежных библиометрических системах, а также в методических рекомендациях для практикующих врачей.

Вопросы:

1. Почему в качестве препарата для антигипертензивной терапии был выбран лозартан? Как Вы думаете, повлиял ли бы на полученные результаты выбор более «современных» сартанов?
2. Проводилась ли в дальнейшем (вне протокола клинического исследования) «усиление» антигипертензивной терапии за счет комбинации с другой группой препаратов у пациентов с недостижением целевых значений артериального давления?
3. Имеются ли литературные данные о гендерных различиях частоты полиморфизмов изучаемых в диссертации генов? Как Вы думаете, можно ли

экстраполировать полученные результаты на молодых пациенток с АГ женского пола?

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационного исследования довольно полно изложены в печатных работах. Количество публикаций с результатами работы достаточно. По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Вьюна Олега Геннадьевича на тему «Роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, где на основании новых результатов сформулированы научные и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной и имеющей существенное значение для кардиологии, научной задачи – изучение роли генетических и провоспалительных факторов в эффективности гипотензивной терапии у пациентов молодого возраста. В связи с этим, диссертационная работа Вьюна О.Г. «Роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста», удовлетворяет п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №995, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Работа обсуждена и одобрена на заседании отдела клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», протокол заседания № 6 от 17.08.2020 г.

Отзыв составил:

Заведующий отделом клинической кардиологии

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,

доктор медицинских наук, доцент

Василий Васильевич Кашталап

Подпись доктора медицинских наук, доцента Кашталапа В.В. заверяю

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук

Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-308, факс: 8(3842) 643-410.

e-mail: reception@kemcardio.ru

сайт www.kemcardio.ru

