

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Огаркова Михаила Юрьевича на диссертационную работу Вьюна Олега Геннадьевича «Роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

1. Актуальность темы диссертационного исследования

Одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, а также причиной высокой смертности является артериальная гипертензия. Основными факторами, влияющими на артериальное давление, являются диета, физическая активность, психосоциальные факторы, старение, а также генетическая предрасположенность, функциональное состояние эндотелия кровеносных сосудов и выраженность системной воспалительной реакции. В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что сосудистая эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при артериальной гипертензии связана с местным и системным воспалением, которое способствует нарушению равновесия в выработке оксида азота и эндотелина-1, что может существенно влиять на тонус артериальных сосудов и способствовать формированию артериальной гипертензии. Кроме того, в работах последних лет были получены данные, свидетельствующие о важной роли некоторых генетических полиморфизмов человека в патогенезе артериальной гипертензии, а также в эффективности гипотензивной терапии.

В этой связи были описаны ряд полиморфизмов генов-регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также некоторых других генов-кандидатов в различных этнических популяциях. По мнению ряда

исследователей, реализация генетических полиморфизмов возможна, в том числе, путем активации провоспалительных факторов, а также в результате нарушения структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов.

В связи с тем, что формирование артериальной гипертензии у молодых пациентов зачастую сопряжено с наличием ряда генетических и метаболических изменений и преобладанием ренинных форм артериальной гипертензии, назначение фармакотерапии в определенной мере затруднено, что требует поиска дополнительных маркеров персонифицированной оценки эффективности гипотензивной терапии у пациентов данной группы. Отсутствие данных о влиянии генетических и провоспалительных факторов на эффективность терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста определяет актуальность и цель представленной научно-исследовательской работы О.Г. Вьюна. Данное исследование является своевременным, а также имеет большое практическое и теоретическое значение.

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

Название работы соответствует цели исследования – оценить роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста. В связи с поставленной целью четко и корректно сформулированы 4 задачи, раскрывающие пути ее достижения. Диссертация Вьюна О.Г. – проспективное исследование с продуманной методологией, включившее достаточное количество клинического материала – 117 молодых мужчин с артериальной гипертензией I стадии. Критерии включения и исключения из исследования обоснованы и четко обозначены. Всем пациентам было проведено обследование, включающее определение концентраций глюкозы,

общего холестерина и его фракций, высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина и эндотелина-1 в сыворотке крови. Кроме того, были проанализированы ряд генетических полиморфизмов: ген ADD1- α -аддуктин (полиморфизм 1378 G>T (Gly460Trp)); ген ангиотензиногена (полиморфизм AGT 704 T>C (Met235Thr)); ген рецептора 1 типа для ангиотензина II (AGTR1 1166A>C); ген рецептора 2 типа для ангиотензина II (AGTR2 1675 G>A); ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2 -344 C>T); ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB 825C>T); гены NO-синтазы (NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T (Gly298Asp)). В схему обследования входили также функциональные методы исследования: электрокардиография, ультразвуковое исследования почек и надпочечников; дуплексное исследование брахиоцефальных, транскраниальных и почечных артерий; эхокардиография, а также суточное мониторирование артериального давления. На основании результатов суточного мониторирования артериального давления, а также данных офисного измерения артериального давления, были корректно сформированы две группы пациентов: достигшие и не достигшие «целевых» значений артериального давления на фоне гипотензивной терапии. В качестве одного из факторов, возможно влияющих на достижение «целевых» значений артериального давления, использовались анализ генотипов 9 генов-кандидатов и оценка концентрации в крови маркеров сосудистой воспалительной реакции. Была показана связь некоторых полиморфизмов в исследуемых генах с достижением «целевых» значений артериального давления в процессе гипотензивной терапии. Кроме того, была выявлена связь достижения «целевых» значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией с уровнем маркеров системной воспалительной реакции.

Автором работы был проведен качественный анализ значительного количества имеющейся отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обобщен практический опыт научных сотрудников и

врачей, специализирующихся в области кардиологии, отмечены малоизученные аспекты, требующие дальнейшего изучения.

Методы исследования соответствуют поставленной цели, задачам, тщательно спланированы и эффективно использованы. Все основные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования, детально обоснованы, логично сформулированы, убедительны и соответствуют поставленной цели и задачам исследования, которые полностью решены.

Все результаты клинического исследования получены при участии автора, самостоятельно проанализированы, статистически обработаны, интерпретированы и описаны.

3. Достоверность и научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Вьюна О.Г. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне, и полностью соответствующее требованиям ВАК.

Клинический материал, анализируемый в работе, достаточен по объему для формулировки обоснованных выводов. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, что подчеркивает достоверность полученных в работе результатов и исключает влияние других факторов на полученные выводы. Основные лабораторные исследования проводились с использованием метода полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа на иммунохимическом автоматическом анализаторе, что соответствует общепринятым стандартам и не вызывает сомнений в качестве проведенного лабораторного анализа.

Корректное применение современных высокоспецифичных методик исследования и стандартизированных высокоинформативных методов математической статистики позволили автору добиться высокой достоверности полученных результатов, полностью решить поставленные задачи, сделать обоснованные выводы, логично вытекающие из результатов собственных исследований.

Полученные результаты работы не противоречат данным исследований других авторов.

Научная новизна диссертации Вьюна О.Г. заключается в том, что автором впервые проведено комплексное исследование полиморфизма генов-кандидатов системы ренин-ангиотензиновой системы: ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 C>T, генов-регуляторов синтеза оксида азота: NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T, частоты полиморфизмов генов ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T, а также уровня вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в крови у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в связи с эффективностью гипотензивной терапии. Кроме того, в исследовании было показано, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста была сопряжена с наличием полиморфизма в генах ангиотензина II (AGT 521 C>T), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), NO-синтазы (NOS3 894 G>T), а также с более высоким уровнем маркеров воспалительной реакции (ГЦ и вчСРБ).

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные в ходе исследования, вносят важный вклад в развитие современной науки. Работа Вьюна О.Г. позволила получить новую информацию о роли генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста. В данном исследовании показано, что в группе пациентов молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялись гомозиготные варианты мутаций в генах РААС - AGT 521 C>T, AGTR1 1166 A>C, а также в гене NO-синтазы NOS3 894 G>T. Также автором установлено, что в группе пациентов, не достигших «целевых» уровней АД были выявлены признаки более выраженного системного воспаления, что подтверждалось соответствующими значениями вЧСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений. В результате выполненной работы предложена и внедрена в практическое здравоохранение методика оценки мутаций в следующих генах: ангиотензина II (AGT 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), а также гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) с целью выявления пациентов с высокими рисками неэффективной гипотензивной терапии лозартаном и разработке соответствующих рекомендаций для повышения ее эффективности.

Данные, полученные в исследовании, вносят значительный вклад в современную кардиологию, так как позволяют более обоснованно подходить к выбору тактики ведения пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, что может способствовать решению такой актуальной задачи в здравоохранении, как снижение количества сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для выбора приоритетов профилактического воздействия с учетом современных принципов персонифицированной медицины.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

5. Общая оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Вьюна О.Г. написана в классическом стиле квалификационного научного труда хорошим литературным языком и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертационного исследования составляет 114 страниц машинописного текста, работа содержит 3 рисунка и 23 таблиц, наглядно иллюстрирующих текстовый материал. Библиографический указатель включает в себя 239 иностранных и 11 отечественных источников, основная часть которых относится к последнему десятилетию. При написании работы автор продемонстрировал способность четко и конструктивно излагать проблему и способность ее раскрывать.

Введение отвечает предъявляемым требованиям и содержит все необходимые разделы, включая актуальность, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Цель сформулирована понятно и четко, задачи полностью соответствуют цели исследования.

Обзор литературы достаточно подробный, свидетельствует о широком профессиональном кругозоре автора и обосновывает цели и задачи диссертационного исследования. Литературный обзор включает достаточный объем современных зарубежных и отечественных источников и представляет всесторонний анализ информации о связи генетических и провоспалительных факторов с артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования описаны достаточно подробно. Работа проведена в соответствии с этическими принципами медицинских

исследований. Дизайн исследования представлен в виде схемы, адекватен поставленным задачам и позволяет быстро понять этапы научной работы. Критерии включения и исключения четко изложены, что свидетельствует об их хорошем осмыслении. Автор использовал современные и информативные методики для обследования пациентов с целью изучения генетического статуса, наличия и выраженности системной воспалительной реакции. Представлена подробная программа обследования пациентов, что свидетельствует о профессиональной компетентности диссертанта. Количество пациентов, включенных в исследование, достаточно для достижения цели и решения поставленных задач исследования. Для статистической обработки данных использовались современные и информативные методы, в том числе метод с вычислением критерия χ^2 в таблицах сопряженности, позволяющие считать достоверными полученные результаты.

Главы, содержащие результаты диссертационного исследования, полностью раскрывают суть работы. Автор всесторонне обсуждает и анализирует полученные результаты, акцентируя внимание на полученных новых знаниях. В целом изложение хода результатов исследования хорошо структурировано, что свидетельствует о достаточном владении материалом.

В заключении подробно проанализированы основные результаты диссертационного исследования, грамотно проведено их сопоставление с известными данными мировой литературы по этой теме, предложены концептуальные положения, убедительно интерпретирующие выявленные факты. Суждения диссертанта последовательны, аргументированы. Этот раздел свидетельствует о научной зрелости автора.

Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации, основанные на результатах исследования, успешно внедрены в клиническую практику.

Материалы диссертации Вьюна О.Г. в полной мере изложены в 6 научных работах, из них 6 в рецензируемых журналах по списку ВАК РФ и доложены на конференциях.

Автореферат отражает основные положения, этапы и результаты проведенного исследования, соответствует содержанию, основным идеям и выводам диссертации.

Принципиальных замечаний нет.

Тем не менее, ознакомившись с диссертацией, считаю необходимым сделать ряд непринципиальных замечаний и задать несколько вопросов, которые носят дискуссионный характер и подчеркивают интерес к работе.

Замечания:

1. В списке литературы представлено 250 источников, но из них только 11 от отечественных авторов. В то время как в последние годы в различных научно-исследовательских центрах России уделяется значительное внимание изучению роли генетических факторов в патогенезе артериальной гипертензии и в эффективности антигипертензивной терапии (работы М.И.Воеводы с соавторами, Т.А. Мулеровой с соавторами и других авторов).
2. В работе автор в вопросах диагностики и лечения артериальной гипертензии ориентируется на Российские и Европейские рекомендации по АГ 2013 года, хотя существуют и более поздние пересмотры соответствующих рекомендаций, которые определяют более современные подходы к обследованию больных и новые алгоритмы лечения.
3. В некоторых таблицах объединены количественные и качественные показатели, что представляется не вполне корректным.

4. Глава «Результаты собственных исследований» изложена на 17 страницах машинописного текста. Объем главы мог бы быть увеличен при включении в нее разделов, посвященных сравнительному анализу зависимости эффективности терапии от изучаемых показателей, которые автор отнес к главе «Материал и методы».
5. Представляется небесспорным заключение о зависимости эффективности терапии именно лозартаном от ряда полиморфизмов генов-кандидатов в отсутствие сравнения таковой с эффектом других антигипертензивных препаратов.

Вопросы:

1. Какой процент больных имел избыточную массу тела и ожирение? Использовалась ли при определении гипертрофии левого желудочка по данным ЭХОКГ у больных с избыточной массой тела и ожирением индексация на площадь поверхности тела, согласно современным рекомендациям?
2. Какой процент больных относился к высокому и очень высокому риску согласно принципам стратификации риска при артериальной гипертензии? Почему всем больным была избрана монотерапия, и чем автор объясняет выбор конкретного препарата (лозартана)?
3. В настоящее время к обязательным методам лабораторных исследований при артериальной гипертензии относится определение уровня мочевой кислоты. Гиперурикемия, как известно, может вносить дополнительный вклад в поражение органов-мишеней, метаболические и воспалительные нарушения. Лозартан, избранный в качестве средства медикаментозной терапии – единственный представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II, способный существенно повлиять на уровень мочевой кислоты крови. Почему автор не определял этот показатель?

4. Чем объяснить высокий процент достижения целевого уровня АД на монотерапии невысокой дозой лозартана? Связано это исключительно с эффектом данного препарата, или использовались еще какие-то (немедикаментозные или медикаментозные) методы лечения АГ?

Вместе с тем, следует отметить, что представленные замечания и поставленные вопросы не снижают высокую положительную оценку диссертационной работы и не уменьшают ее теоретическую и практическую значимость.

6. Соответствие диссертации паспорту специальности

Область исследования диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, а именно п. 11 «генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний», п. 14 «медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний».

Заключение. Диссертация Вьюна Олега Геннадьевича «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 научно-практической задачи – персонифицированная оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов молодого возраста с учетом генетических полиморфизмов и уровня провоспалительных факторов в крови, имеющей существенное значение для кардиологии. В связи с этим, диссертационная работа Вьюна О.Г. удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вьон Олег Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Огарков Михаил Юрьевич

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Кемеровская область, г.Новокузнецк, пр. Строителей, 5 654006 Тел.: 8(3843)45-48-73

Сайт: info.ngiuv.ru

E-mail: ogarmu@kemcardio.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



31.08.2010

Подпись, ученую степень, ученое звание Огаркова М.Ю. заверяю.

Начальник отдела кадров



Т.Г.Генш