

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Михайличенко Евгении Сергеевны на тему:
«Комбинированное использование сартана и антагониста
минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной
артериальной гипертензией: клинико-патофизиологические
корреляции», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы

Диссертационная работа Михайличенко Е.С. посвящена изучению генетических аспектов и фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), которая относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Актуальность темы обусловлена тем, что АГ в настоящее время является крупнейшей неинфекционной патологией: около трети взрослого населения планеты имеет повышенное артериальное давление. По данным эпидемиологических исследований, в России АГ страдают 42% мужчин и 41,1% женщин. Основными осложнениями АГ являются ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология. Повышенное артериальное давление приводит к поражению почек, периферических сосудов, сетчатки глаза, когнитивным нарушениям, хронической сердечной недостаточности. Автором избрано стратегически важное направление оценки эффективности использования антигипертензивных средств в реальной клинической практике. В работе изучалось комбинированное применение одного из базисных антигипертензивных препаратов – валсартана и препарата второго ряда – антагониста минералокортикоидных рецепторов – спиронолактона, место которого в лечении неосложненной АГ в настоящее время не определено. Кроме того, в работе изучены особенности активности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: изучена плотность рецепторов ангиотензина II 1-го типа в стенках артерий больных с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом, изучена ее связь с полиморфизмом A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (*AT1R*) и уровнями микро-РНК-155 в моноклеарах периферической крови. Таким

образом, диссертационное исследование Михайличенко Е.С. является абсолютно актуальным и обоснованным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом сформулирована цель исследования – повысить эффективность лечения больных с эссенциальной АГ за счет улучшения тактики сочетанного использования сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован. В обзоре литературы подробно описана эпидемиология, патогенез и генетические механизмы развития АГ, особенности сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ, современные диагностические методы его диагностики, медикаментозные принципы лечения АГ. Как следует из приведенного анализа, практически отсутствуют публикации, посвященные применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с неосложненной АГ. Также отсутствуют работы по изучению плотности рецепторов ангиотензина II 1-го типа в клетках сосудов больных атеросклерозом и АГ и ее связи с полиморфизмом A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155. Анализ обзора литературы позволяет сделать вывод о компетентности автора по изучаемой проблеме и глубокой проработке литературных источников.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика включенных в исследование больных, описание дизайна исследования, подробно изложены методы обследования, использованные в работе. В открытое проспективное исследование было включено 102 (51 мужчина и 51 женщина) больных с АГ II стадии. Распределение в группы проводилось случайным методом. При этом пациенты в группах наблюдения не различались по возрасту, полу, клиническим проявлениям. Диссертант описал критерии включения / исключения в исследование. Важным моментом является то, что полученные результаты сравнивались с

аналогичными в группе контроля, которую составили 20 практически здоровых лиц. Также в исследование было включено 30 больных с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклерозом (21 мужчина и 9 женщин), у которых проводилось исследование экспрессии рецептора ангиотензина II 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов, а также ряд молекулярно-генетических исследований.

При характеристике методов исследования автором использован широкий спектр методик, который включал как ультразвуковые и функциональные методы исследования (ЭКГ покоя, суточное мониторирование артериального давления, проба с реактивной гиперемией, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий), так и комплекс лабораторных методик для изучения параметров липидограммы, уровней креатинина, калия, альдостерона крови, комплекс молекулярно-генетических исследований. Диссертант подробно привел методики определения плотности рецептора ангиотензина II 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов, определения полиморфизма A1166C гена *AT1R*, уровней микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови. Автор дал подробное описание статистических методов, которые были использованы для обработки полученных результатов исследований и которые вполне достаточны для получения обоснованных и достоверных результатов. Завершает главу подробная характеристика больных, вошедших в исследование: особенности распределения их по полу и возрасту, наличие у них факторов риска развития АГ, особенности течения АГ и поражения органов мишеней.

Глава 3 посвящена оценке экспрессии рецепторов ангиотензина II 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов больных с АГ и атеросклерозом и изучению ее возможной ассоциации с различными генотипами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155. Результаты исследования констатировали неоднородность активности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы среди больных с АГ и

атеросклерозом, а также отсутствие ее зависимости от генотипа полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровней микро-РНК-155.

Глава 4 посвящена особенностям суточного профиля артериального давления и изучению поражения органов-мишеней у больных с АГ.

В главе 5 представлены данные о влиянии двух режимов антигипертензивной терапии: основывающейся на применении валсартана и основывающейся на комбинированном применении валсартана и спиронолактона. В этом разделе подробно проанализировано влияние терапии на суточный профиль артериального давления, особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиальную дисфункцию, изучена и обоснована эффективность и безопасность использования спиронолактона при неосложненной АГ, представлен наглядный клинический случай, подтверждающий благотворное влияние комбинированного лечения валсартаном, а также установлены критерии выбора комбинации валсартана с невысокой фиксированной (25 мг в сутки) дозой спиронолактона в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения у лиц с АГ.

Проведенный анализ полученных результатов исследования позволил сделать автору исчерпывающе обоснованные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Михайличенко Е.С. полностью обоснованы, поскольку они базируются на достаточном клиническом материале, методологически правильной рандомизации в группы наблюдения, наличии группы контроля, тщательно проведенной статистической обработке полученных данных и анализе материала, а также сопоставлении полученных результатов с данными литературы.

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно продуман дизайн и объем исследований, благодаря

чему убедительно показана эффективность лечения, установлены критерии эффективности изучаемого режима комбинированной терапии.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных средств и метрологически поверенных методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Новизна научных положений не вызывает сомнений, поскольку в процессе выполнения диссертационного исследования, автором были изучены ранее не исследованные механизмы, среди которых изучение плотности рецепторов ангиотензина II 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов больных с АГ и атеросклерозом и ее связи с генотипами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями циркулирующих микро-РНК-155. Также в работе было изучено влияние антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в комбинации с базисным препаратом валсартаном на суточный профиль артериального давления и сердечно-сосудистое ремоделирование, подобных исследований по данным литературы выявить не удалось.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. В работе приводятся авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований.

Все результаты работы изложены последовательно, подтверждены убедительным и статистически доказанным фактическим материалом. Выводы полностью согласуются с целью и задачами исследования и являются логичным завершением работы.

Список использованных источников литературы включает в себя 301 работу, из которых 259 – иностранных авторов.

Научные положения, представленные в диссертации изложены в опубликованных 23 печатных работах. Из них 5 статей включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук и доктора наук.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать несколько замечаний, не являющиеся принципиальными и влияющими на общее позитивное впечатление от работы.

1. В главе 4 приведены исходные уровни альдостерона в сыворотке крови у больных с АГ, которые были включены в данное исследование. Однако, в динамике, данное исследование проведено не было. Было бы полезным отследить в динамике изменения величины данного показателя на фоне применения у больных двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

2. Глава 5, включающая основные результаты исследования, несколько перегружена рисунками. Целесообразно было бы часть из них представить в виде таблиц.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, чем обусловлена различная выраженность активности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в стенке сосудов у больных атеросклерозом?

2. Почему в качестве базисного гипотензивного препарата был выбран валсартан?

3. Чем можно объяснить отсутствие значимых побочных эффектов на фоне довольно длительного (12 месяцев) приема спиронолактона?

Заключение

Диссертационная работа Михайличенко Евгении Сергеевны на тему: «Комбинированное использование сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-патофизиологические корреляции» посвящена актуальной проблеме современной медицины и является завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Е.С. Михайличенко соответствует критериям, установленным п.2.2 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор кафедры факультетской терапии с курсами
физиотерапии, лечебной физкультуры Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева»

 Л.Н. Гончарова

Адрес: ул. Большевистская, д. 68,
г. Саранск, Республика Мордовия, 430005
Тел.: +7 (8342) 233755,
e-mail: glmsm@mail.ru

Официальный оппонент

 Л.Н. Гончарова

согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

