

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Коровки Ирины Александровны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование включения флавоноидов кверцетин и дигидрокверцетин в состав комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология

Актуальность темы исследования

Патогенетическая лекарственная терапия является важным методом лечения пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), однако, она не всегда эффективна, т.к. не учитывает в полном объёме все звенья патогенеза. В настоящее время выделяют пять основных групп препаратов, используемых для достижения антигипертензивного эффекта. При этом стандартная антигипертензивная терапия включает лекарственные препараты, влияющие на разные патогенетические механизмы повышения артериального давления (АД), в частности: на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа), сосудистый тонус и общее периферическое сопротивление сосудов (блокаторы кальциевых каналов), симпатoadреналовую систему и увеличенный сердечный выброс (β_1 – адреноблокаторы), а также снижающие объём циркулирующей крови за счёт выведения Na^+ и воды (тиазидные и тиазидоподобные диуретики). Анализируя этот перечень антигипертензивных лекарственных препаратов, можно заключить, что не все они оказывают прямой ангиопротекторный эффект. В последнее время перспективным направлением стало использование флавоноидов (кверцетина/дигидрокверцетина) с целью коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ), в том числе в комплексном лечении COVID-19.

В последнее время появился интерес к флавоноидам кверцетин и дигидрокверцетин. Кверцетин – это окисленная форма биофлавоноида, а

дигидрокверцетин – восстановленная. Можно сказать, что кверцетин содержит в составе окисленный бензопиранол, а дигидрокверцетин – восстановленный, поэтому дигидрокверцетин выступает восстановителем, т.е. донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления.

В тоже время, способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на ДЭ больных ГБ изучена в недостаточной степени. Нет четких данных о режиме дозирования этих препаратов при ГБ, а также нет информации о безопасности их длительного применения, что очень важно при лечении ГБ.

Таким образом, поиск новых фармакотерапевтических подходов к коррекции ДЭ у больных ГБ чрезвычайно актуален.

Диссертационная работа И.А. Коровки посвящена оценке функционального состояния эндотелия сосудов и разработке способа коррекции ДЭ у больных ГБ II стадии. Диссертантом предложен режим дозирования дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной антигипертензивной фармакотерапии (АГФТ) с целью устранения ДЭ у данного контингента больных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле. Введение отражает актуальность проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования, логично обоснованы научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован. Литературный обзор создает полное представление об имеющихся на сегодняшний день аспектах проблемы лечения ГБ. В нем детально описаны современные подходы к диагностике и лечению этой патологии.

Дизайн данного диссертационного исследования подробно изложен во 2-ой главе. Методы, применявшиеся в исследовании современны,

экономически оправданы, доступны в практике для дальнейшего использования. Достаточно основательно изложена характеристика обследованного контингента, дана оценка исходного состояния больных, включенных в исследование, и принципы их разделения на группы. Проведена статистическая обработка результатов. Методы статистической обработки использованы адекватно анализируемым данным и поставленным задачам, что обеспечило достоверность полученных результатов и сделанных на их основании выводов.

В 3-ей главе представлены результаты проведенных исследований, демонстрирующие эффективность предложенного комбинированного лечения, включающего традиционную АГФТ и кверцетин или дигидрокверцетин в её составе.

Показано, что включение кверцетина (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) или дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии повышало её эффективность, что проявлялось достижением к концу 2-ой недели лечения нормотонических значений офисного САД и ДАД ($<140/90$ мм рт. ст.) по сравнению с комбинированной АГФТ (к концу 4-ой недели лечения).

В тоже время снижение уровней офисных систолического (САД) ниже 130 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) АД ниже 80 мм рт. ст. было достигнуто, начиная с 4-ой недели лечения, только при включении в комбинированную АГФТ дигидрокверцетина. Включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель, более эффективно, чем комбинированная АГФТ, либо терапия, включающая кверцетин, обеспечивало улучшение показателей суточного мониторирования АД (СМАД), что проявлялось: снижением гипертонического временного индекса (ГВИ) САД и ГВИ ДАД $<30\%$, а также снижением индекса площадей (ИП) САД на $33,1\%$ и ИП ДАД на $40,3\%$ от исходного показателя.

В 4-ой главе диссертантом дана оценка функционального состояния эндотелия сосудов под влиянием различных вариантов фармакотерапии у больных ГБ II стадии и в группе контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии на функцию эндотелия сосудов дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки курсом в течение 12-ти недель) в составе комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии.

Включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель способствовало устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявлялось изменением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра плечевой артерии у здоровых добровольцев.

В 5-ой главе представлен анализ показателей качества жизни больных ГБ II стадии, оцененный по опроснику SF-36 (The Short Form-36), а также дана оценка безопасности и переносимости всех вариантов проводимой терапии.

Включение дигидрокверцетина в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель в сравнении с комбинированной АГФТ, либо терапией, включающей кверцетин (на этот же срок), более эффективно обеспечивало улучшение показателей КЖ, особенно в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие физических проблем».

Оценка лабораторных показателей свидетельствует о том, что все варианты проводимой терапии безопасны и не вызывают существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия,

материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Автор диссертационной работы получила важные данные о целесообразности включения дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав в комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии.

Автором впервые предложена математическая модель прогнозирования эффективности лечения с использованием комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии.

Впервые дана оценка «затраты-эффективность» при проведении комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии.

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, а также в педагогический процесс учреждений высшего образования.

Полнота опубликования исследования и соответствие авторезферата основным положениям диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, 6 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней, а также соавторство в 1 монографии.

Результаты исследования доложены на 5 съездах, конгрессах и конференциях в Донецкой Народной Республике и Российской Федерации.

Аннотация соответствует рукописи диссертации и отражает основные положения рецензируемой работы.

Замечания

В процессе рецензирования диссертации возникло замечание, не являющееся принципиальным и не влияющее на общее позитивное впечатление от работы: некоторые таблицы достаточно объемные и перегружены материалом, что слегка затрудняет восприятие представленной информации.

Однако, в целом, высказанное замечание не принципиально и не снижает значимости работы.

По существу заявленной диссертантом специальности 3.1.20 – Кардиология замечаний нет, работа оценивается положительно.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько **вопросов**:

1. Чем обоснована рекомендованная Вами схема применения дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в течение 12 недель?
2. Как Вы думаете, возможно ли одновременное включение кверцетина и дигидрокверцетина при данной патологии?

Заключение

Диссертация Ирины Александровны Коровки на тему «Клинико-патогенетическое обоснование включения флавоноидов кверцетина и дигидрокверцетина в состав комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью» посвящена актуальной проблеме современной кардиологии и представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу.

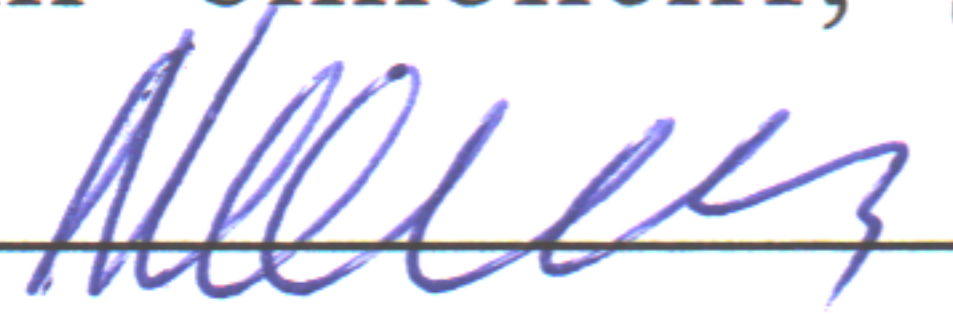
По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической кардиологии, представленная диссертация полностью соответствует пункту 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённому Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13 (с

дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Коровка Ирина Александровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.20 – Кардиология),
старший научный сотрудник, профессор кафедры
аварийно-спасательных работ и техники
Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Академия гражданской защиты
Министерства по делам гражданской обороны,
чрезвычайным ситуациям и ликвидации
последствий стихийных бедствий Донецкой
Народной Республики»

В.В. Черкесов

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  Черкесов Владимир Владимирович согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись Черкесова В.В. заверяю:

Начальник отдела кадров
ГБОУ ВО «АГЗ МЧО ДНР»
подполковник службы
гражданской защиты



С.Г. Самокиш