

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Сошиной М.М.

«Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Выверенная организация лечебно-диагностического процесса среди пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) представляет одну из главных нерешенных проблем общественного здравоохранения, само заболевание по-прежнему, занимает первое место среди причин слепоты и слабовидения во многих регионах Российской Федерации. Анализ ситуации, связанной с изучением структуры (специфики) гипотензивных назначений показывает, что препараты, содержащие бета-адреноблокаторы (и в первую очередь их неселективную форму - тимолола малеат), являются одними из самых назначаемыми в Российской Федерации. Доля таких назначений на «старте» лечения, вне зависимости от стадии заболевания, достигает, и даже превышает 50%. В целом, проблемы подбора терапии у пациентов с ПОУГ изучались и изучаются давно, и с применением различных клинико-экспериментальных методик. Например, ранее было достоверно установлено, что местное применение неселективных бета-адреноблокаторов (БАБ) может вызвать серьезные системные нежелательные лекарственные реакции (например, брадикардию, бронхоспазм, АВ-блокаду, депрессию и др.), что особенно заметно в группах пожилых пациентов, в том числе и с доказанной нарушенной функциональностью изофермента цитохрома P450 2D6. Основная причина вариабельности CYP2D6 – генетический полиморфизм, то есть существование различных форм гена *CYP2D6*, которые имеют разный функциональный потенциал. В связи с чем, наряду с клиническим исследованием, представляется актуальным поиск специфических молекулярно-генетических критериев прогнозирования эффективности и безопасности терапии пациентов с ПОУГ. Актуальность настоящего исследования подтверждается явно недостаточным количеством работ в отечественной и зарубежной литературе по данной тематике.

В работе четко представлены цель и задачи, полностью отражающие тему исследования. В представленном автореферате указано, что работа оформлена на 119 страницах машинописи, и состоит из введения, обзора литературы, собственных материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указано, что работа иллюстрирована 40 таблицами, 15 рисунками, а список литературы содержит 135 источника (54 отечественных и 81 иностранных авторов). По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 2 статьи в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования - Scopus; глава

в монографии «Прикладная фармакогенетика» под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Д.А. Сычева.

Диссертационное исследование построено на анализе достаточного объема клинического материала (105 больных, 176 глаз). В исследовании приняли участие 57 женщин и 48 мужчины. Возраст пациентов составлял от 43 до 81 года, в среднем - $66,2 \pm 7,2$ лет, что соответствует распространенному возрасту пациентов с этой патологией в нашей стране, фиксируемом в последние десятилетия. Автор особо отмечает, что сопутствующие заболевания у пациентов, применяющих неселективный БАБ при лечении ПОУГ весьма распространены, в частности, по данным соискателя преобладают именно сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь (80%), ишемическая болезнь сердца (47,6%).

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных молекулярно-генетических методов исследования и подтверждена корректными методами медико-биологической статистической обработки полученных данных.

Научно-практическая значимость диссертационной работы Сошиной М.М. не вызывает сомнений, что определено применением рекомендованных современных методов генотипирования (ПЦР-real time), и использованием новейших методов оценки активности изоферментов.

Автором доказано отсутствие ассоциации между эффективностью препаратов, содержащих БАБ (0,5% тимолола малеат), и полиморфизмами ($1846G>A$) и ($100C>T$) гена *CYP2D6* у пациентов с ПОУГ, что указывает на нецелесообразность использования данного фармакогенетического критерия для прогнозирования эффективности вышеуказанных препаратов. Также установлено, что вероятность возникновения брадикардии и атриовентрикулярной блокады выше при наличии полиморфизмов $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, что является одним из критерия прогноза безопасности антиглаукомной терапии лиц, болеющих ПОУГ. Определено отсутствие зависимости между показателями эффективности и безопасности препаратов, содержащих БАБ (тимолола малеат 0,5%), и активностью изофермента *CYP2D6* у пациентов с ПОУГ. Доказано, что наличие полиморфизмов $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* у пациентов с глаукомой не влияет на активность изофермента *CYP2D6*.

Практическая значимость выверена, и заключается в том, у пациентов с ПОУГ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, с целью прогнозирования риска развития брадикардии и нарушения атриовентрикулярного проведения перед назначением препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, следует рекомендовать проведение генотипирования *CYP2D6* $1846G>A$ (rs3892097) и $100C>T$ (rs1065852).

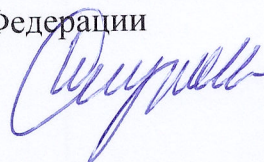
Представленный автореферат написан в соответствии с требованиями стандартов, грамотным литературным языком, и полностью отражает содержание

диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из представленного материала.

Таким образом, оценка автореферата показала, что диссертационное исследование Сошиной М.М. представляется научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи, имеющей важное значение для офтальмологии – прогнозирование безопасности терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими неселективный БАБ (тимолола малеат 0,5%).

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (пункт 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 №1539), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром)
ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор кафедры
офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

 А.В. Куроедов

Подпись д.м.н. Куроедова А.В. заверяю:

Начальник отдела кадров
ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка»
Министерства обороны Российской Федерации

И.А. Малышев

Юридический и почтовый адрес:

107014 г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А

Телефон: +7 (499) 785-49-77, 785-49-50

Сайт в интернете: www.2cvkg.ru E-mail: cvkg_man@mil.ru

18.11.2022

