

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Еричева Валерия Петровича на диссертационную работу Сошиной Марии Михайловны "Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений. В Российской Федерации на официальном учете состоит около 1,5 млн больных глаукомой. В нозологической структуре необратимой слепоты и слабовидения первичная глаукома занимает второе место.

Все основные клинические исследования доказывают, что снижение внутриглазного давления замедляет прогрессирование глаукомы, создавая условия для сохранения зрительных функций. Топическая терапия глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня внутриглазного давления. Чаще всего антиглаукомные препараты назначают с учетом сопутствующих заболеваний, аллергоанамнеза, стадии заболевания, эффективности, стоимости и побочных действий лекарств. Таким образом, подбор антиглаукомного препарата может занимать длительное время, что может приводить к прогрессированию заболевания.

В течение последних лет топические неселективные бета-адреноблокаторы широко используются в клинической практике для лечения глаукомы. По данным последнего анализа фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения глаукомы, выявлено, что в РФ

назначают преимущественно бета-адреноблокаторы (45%). Кроме того, тимолола малеат был использован почти в четверти всех назначений. Необходимо отметить, что именно тимолола малеат входит в состав большинства комбинированных антиглаукомных препаратов.

Фармакодинамические эффекты бета-блокаторов многообразны, поскольку клетки, содержащие β -адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме. Вследствие этого, инстилляцией препаратов, содержащих тимолола малеат может сопровождаться рядом нежелательных лекарственных реакций (брадикардия, бронхоспазм, АВ-блокада, депрессия и др.). Частота возникновения и степень проявления нежелательных лекарственных реакций в значительной степени зависит от концентрации тимолола малеата в плазме крови, которая зависит от скорости процессов биотрансформации и элиминации тимолола из организма. Кроме того, эффективность препарата также может быть зависима от его концентрации в плазме крови.

Актуальной остается проблема лечения глаукомы, которая обусловлена, прежде всего, необходимостью достижения высокой эффективности и безопасности терапии.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Сошиной М.М. следует считать актуальным, имеющим научно-практическое значения.

Степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 105 пациентов (176 глаз), грамотно спланированным протоколом исследования, включившего современные методы обследования. Наряду с

классическим офтальмологическим обследованием применялись в том числе и специальные методы: статическая автоматическая периметрия Humphrey, тонография, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени для определения носительства генотипов полиморфизмов $1846G>A$ гена *CYP2D6* (*rs3892097*) и $100C>T$ гена *CYP2D6* (*rs1065852*) в плазме крови, определение метаболической активности изофермента *CYP2D6* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, электрокардиография и измерение артериального давления, что позволило автору определить клинко-диагностические критерии прогнозирования безопасности терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими тимолола малеат.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования и имеют подробное обоснование. Вследствие чего, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах: «16-ом Ежегодном конгрессе Российского глаукомного общества (Москва, 2018 г.), на VI Ежегодном Всероссийском конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 2020 г.), на VII Ежегодном Всероссийском конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 2021г.), на Российском Конгрессе по фармакогеномике (Москва, 05.02.2022),.

По теме диссертации автором 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. Опубликовано глава в монографии «Прикладная фармакогенетика» под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Д.А. Сычева.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Сошиной М.М. соответствует плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ДПО РМАНПО. Достоверность полученных результатов обусловлена большой выборкой, корректным анализом клинического материала и статистической обработкой полученных данных с применением современных методов сбора и обработки данных. Полученные автором данные сопоставимы с известными работами по данной проблеме как в российских, так и зарубежных исследованиях.

Автором получены новые данные, доказывающие отсутствие влияния полиморфизмов ($1846G>A$) и ($100C>T$) гена *CYP2D6* на эффективность препаратов, содержащих тимолола малеат, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, что определяет нецелесообразность их использования в качестве биомаркера прогнозирования эффективности антиглаукомной терапии. Впервые доказано влияние полиморфизмов ($1846G>A$) и ($100C>T$) гена *CYP2D6* на показатели безопасности препаратов, содержащих тимолол, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Установлено, что активность изофермента *CYP2D6* не влияет на показатели эффективности и безопасности при антиглаукомном лечении препаратами, содержащими тимолола малеат, что определяет нецелесообразность использование данного фармакокинетического метода для прогнозирования эффективности и безопасности изучаемых препаратов.

Результаты диссертационного исследования имеют научно-практическое значение. Автором разработаны рекомендации с использованием фармакогенетических технологий для прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, которые позволят врачам подобрать более безопасный препарат для каждого конкретного пациента.

Использование полученных результатов в практическом здравоохранении позволит повысить качество лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, снизив частоту возникновения возможных побочных эффектов от антиглаукомной терапии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация написана по общепринятому плану, изложена на 119 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 40 таблицами, 15 рисунками. Список литературы включает 135 источников: 54 отечественных и 81 зарубежных.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования. Представленная цель работы адекватна теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее реализацию. В обзоре литературы подробно описаны факторы риска возникновения и история консервативного лечения глаукомы, механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика тимолола малеата. Достаточно подробно представлены сведения о роли генетических и фенотипических особенностей индивидуума на формирование фармакологического ответа у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой применяющих препараты, содержащие тимолол.

Глава "Материал и методы" включает подробное описание клинического материала, методы обследования. Третья глава содержит результаты собственного исследования и их обсуждение, где описан анализ частоты встречаемости полиморфных маркеров (*1846G>A*) и (*100C>T*) гена *CYP2D6* и их влиянии на эффективность и безопасность препаратов, содержащих тимолола малеат. Кроме того, это глава содержит анализ

влияния полиморфизмов (1846G>A) и (100C>T) гена CYP2D6 на активность изофермента CYP2D6. В конце главы содержится описание ассоциаций между активностью изофермента CYP2D6 и параметрами эффективности и безопасности изучаемых препаратов. В главе "Заключение" автор подводит общие итоги проведенной работы, обобщены данные, полученные в ходе исследования.

Выводы и практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Оформление диссертации соответствует современным стандартам. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, в нем полно отражены актуальность темы диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные результаты и их обсуждение, а также выводы и практические рекомендации.

Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

Список замечаний по диссертации и автореферату

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с диссертационной работой не возникло.

Заключение

Диссертация Сошиной Марии Михайловны "Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход" является самостоятельным законченным научным квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной задачи, имеющей значение для офтальмологии. Диссертация актуальна, выполнена

на современном методологическом уровне, обладает научной ценностью, новизной и практической значимостью.

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Сошиной Марии Михайловны полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, 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).

Официальный оппонент:

Руководитель научного направления
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
Доктор медицинских наук, профессор



В.П. Еричев

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

" 17 " ноября 202_ года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова"
119021, г. Москва, ул. Россолимо, дом 11
Тел. +7 (495) 110-45-45;
e-mail: info@eyeacademy.ru