

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук Загородниковой Ксении Александровны на диссертационную работу Сошиной Марии Михайловны "Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Глаукома представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения, поскольку почти во многих регионах России занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии. Рост заболеваемости глаукомой приводит к увеличению инвалидизации населения в связи с потерей зрения, закономерной потерей работоспособности. Это не только составляет основу тяжелого положения пациента и членов его семьи, но и значительное бремя для государства, и позволяет расценивать глаукому как социально значимое заболевание.

В этой связи существование методов максимально эффективного и безопасного лечения глаукомы имеют высокую актуальность.

Традиционно средствами первого ряда для лечения глаукомы являются блокаторы бета-адренергических рецепторов. Сегодня за первенство с ними спорят аналоги простагландинов, часто эти две группы лекарственных препаратов используются совместно. Одним из наиболее часто используемых и рекомендованных в числе прочих актуальными отечественными клиническими рекомендациями препаратов в лечении глаукомы является неселективный блокатор бета-адренергических рецепторов тимолол. Несмотря на малые дозы, применяемые при местном использовании, хорошая биодоступность через структуры глаза может приводить к созданию значимых системных концентраций препарата, что у предрасположенных пациентов может вызвать типичные побочные эффекты неселективных бета-адреноблокаторов. Так, описаны случаи полной АВ-блокады, возникшей на фоне местного применения тимолола у пациента с иначе не выявленной

патологией проводящей системы сердца, случаи брадикардии. Безусловно, эти побочные эффекты не являются частыми, и возникают преимущественно у предрасположенных пациентов, однако, дополнительным фактором риска их возникновения может служить генетическая предрасположенность к замедленному метаболизму препарата, связанная с нарушением функционирования основного метаболизирующего микросомального фермента печени цитохрома P450 2D6. На настоящем этапе развития фармакологии и клинической медицины высокое внимание уделяется не только стандартизации терапии на основании доказательств эффективности и безопасности, но и возможностям персонализированного подхода к ее выбору.

В связи с вышесказанным диссертационную работу Сошиной Марии Михайловны, посвященную оптимизации терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеата, с использованием фармакогенетических и фармакокинетических технологий можно считать актуальной, имеющей как научное, так и практическое значение.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации в целом соответствуют поставленной цели, задачам исследования и подтверждаются полученными результатами. Достоверность полученных результатов обусловлена использованием адекватных математических методов статистической обработки.

В диссертации представлен достаточный объем клинического материала. Всего обследовано 105 пациентов (176 глаз).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 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, 2021 г.), на Российском Конгрессе по фармакогеномике (Москва, 05.02.2022), на заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и

сотрудников Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы.

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.

Научная новизна исследований

Автором впервые на отечественной популяции определена значимость одного из наиболее распространенных на территории Российской Федерации генетических вариантов CYP2D6 (CYP2D6*4) для эффективности и безопасности топического применения неселективного блокатора бета-адренергических рецепторов тимолола. Следует отметить также инновационность методологического подхода в виде одновременного определения фенотипа активности метаболизирующего фермента путем определения соотношения концентрации 6-НО-ТНВС к концентрации пинолина в моче, что теоретически могло бы позволить нивелировать негенетические факторы, влияющие на активность фермента (функция печени, неуточненные взаимодействия с лекарственными средствами, пищевыми продуктами, факторами окружающей среды). Такой подход использован у пациентов впервые в мировой практике подобных исследований. Выбраны адекватные клинические методы и сроки для оценки динамики описываемых изменений, что позволяет автору быть уверенным в полученных первичных данных. Для анализа полученных результатов применен пакет современных программ и статистических методов, что также определяет достоверность полученных результатов.

Значимость полученных результатов для практики

В диссертационной работе автором сделана попытка применить фармакогенетический метод для прогнозирования индивидуальных рисков нежелательных эффектов при длительном местном применении тимолола пациентами с глаукомой. Учитывая средний возраст категории пациентов, нуждающихся в такой терапии, этот практический момент представляется высоко значимым в связи с тем, что в этом же возрасте как правило манифестируют или уже выявлены распространенные заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. проводящей системы сердца.

Полученные автором результаты помогут определить категорию пациентов, относящихся к группе риска системных нежелательных реакций при применении тимолола, и направить внимание лечащего врача на необходимость мониторинга соответствующих показателей, а также сроки для проведения такого мониторинга.

Результаты диссертационной работы Сошиной М.М. могут быть использованы как в клинической практике врачами-офтальмологами и кардиологами, так и в педагогическом процессе преподавателями на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Полученные автором научной работы данные соответствуют передовым тенденциям, и могут служить отправной точкой для планирования новых исследований в области фармакотерапии пациентов с глаукомой.

Результаты проведенной работы могут быть рекомендованы для применения в медицинской, научно-исследовательской и преподавательской деятельности.

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

Диссертационная работа Сошиной М.М.. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов

исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 135 источника: 54 отечественных и 81 зарубежных. Диссертация изложена на 119 страницах печатного текста, иллюстрирована 40 таблицами, 15 рисунками.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность научной и клинической проблемы, которую призвана решить представленная к защите научная работа.

Приведены необходимые академические сведения о патогенезе и особенностях лечения глаукомы, а также об особенностях фармакокинетики тимолола и имеющихся в литературе на настоящий момент фармакогенетических особенностях, оказывающих влияние на особенности его использования в клинической практике. Приведен достаточно полный обзор актуального научного контекста, степени проработанности вопроса на настоящий момент в мире.

В целом обзор литературы содержит анализ современных публикаций по изучаемой проблеме, который позволил автору обосновать актуальность диссертационного исследования, грамотно сформулировать цель и поставить задачи.

В главе «Материалы и методы» подробно охарактеризована выборка пациентов, описан дизайн исследования. В ходе работы применены методы комплексного клинического обследования пациентов и лабораторно-инструментальной диагностики. Для оценки функциональной активности фермента CYP2D6 использован инновационный метод оценки метаболического отношения эндогенного субстрата CYP2D6 пинолина, традиционно не применявшегося в оценке активности CYP2D6 у человека. Определение выполнено наиболее современным и чувствительным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с трехквадрупольным масс-спектральным детектированием. Интересующий авторов генетический

вариант *CYP2D6* определен с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Вышеуказанные лабораторные молекулярно-генетические методы исследования современны и обладают доказанной достоверностью и чувствительностью.

В главе «Результаты собственных исследований» приведены подробные сведения о динамике наблюдавшихся клинических и инструментальных показателей в их сопоставлении у пациентов с разными генетическими вариантами *CYP2D6*. Выявлено отсутствие значимого влияния на показатели эффективности лечения, что закономерно ввиду местного использования препарата, при одновременном наличии тенденции к различиям в выраженности системных эффектов, таких как атриовентрикулярное проведение и частота сердечных сокращений. Несмотря на то, что автором не выявлены значимые нарушения проведения или значимая брадикардия у пациентов, вошедших в группу наблюдения, на фоне терапии тимололом, выявлены тенденции, которые требуют клинической настороженности при продолжении терапии или назначении дополнительных системных кардиотропных препаратов со сходными побочными эффектами.

В заключении обобщены и проанализированы полученные результаты. Выводы сформулированы в целом в соответствии с полученными результатами и отражают результаты работы, полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, полноценно 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

В целом диссертация написана хорошим литературным языком с единичными стилистическими недочетами. Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера и не влияют на ценность и значимость полученных результатов.

ЗАМЕЧАНИЯ:

1. В контексте работы фигурируют следующие генетические полиморфные варианты: CYP2D6*4 (G1846A, rs3892097), CYP2D6*10 (C100T, rs1065852). Следует отметить, что в данном случае не вполне корректно указывать полиморфизм C100T как *10, т.к. он входит и в генетический вариант *4, не встречающийся у азиатов, которые, напротив, являются основными носителями генетического варианта CYP2D6*10.
2. Указано, что распределение генотипов по варианту rs3892097 не соответствует принципу Харди-Вайнберга, а распределение по варианту rs1065852 – соответствует. Поскольку ожидаемо оба варианта встречаются с одинаковой частотой (различие только в одном пациенте), вероятно, это утверждение не вполне корректно. Ожидаемые частоты составляют 4% для гомозигот по мутации, 30% для гетерозигот (в работе 38-39%) и 66% (в работе 61-62%) для нормальных гомозигот. Вне статистического анализа распределение не кажется существенно отличающимся от предполагаемого и частота в целом соответствует ожидаемой.
3. В первом выводе присутствует следующая формулировка: «Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального время выявлены однонуклеотидные замены в гене CYP2D6 (1846G>A(rs3892097)- частота 39%, 100C>T(rs1065852)- частота 38%, что отражает картину по данным полиморфизмам гена CYP2D6 в Московском регионе» – следует отметить, что автор указывает частоту генотипов, а не

частоту нуклеотидных числа всех замен, которая будет оцениваться исходя из числа всех цепочек ДНК, т.е. при наличии 105 пациентов это будет 210 цепочек ДНК, и частота мутации составит 19 и 19,5%.

4. В выводе 5 присутствует следующая формулировка: «Наличие полиморфизмов 1846G>A (rs3892097) и 100C>T (rs1065852) гена CYP2D6 не влияет на активность изофермента CYP2D6 (С6-НО-ТНВС/СР $p=0,060$, $p=0,062$, соответственно). Это свидетельствует об отсутствии влияния полиморфизмов на активность изофермента CYP2D6», которая может вызвать спорную интерпретацию, поскольку автор подразумевает не отсутствие влияния изученных полиморфизмов на активность изофермента CYP2D6, а на отсутствие корреляции между выявленными генетическими полиморфизмами и метаболическим соотношением С6-НО-ТНВС/СР в моче. При этом автор делает из этого наблюдения совершенно корректные выводы о преждевременности использования примененного хроматографического метода в клинической практике. Само по себе это наблюдение имеет высокую ценность, так как может служить отправной точкой для дальнейших исследований, направленных на выявление причин наблюдаемых явлений.

Заключение

Диссертация Сошиной Марии Михайловны "Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы" является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение в офтальмологии и фармакологии.

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 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, 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).

Оппонент

Doctor of Philosophy Medical Science,
кандидат медицинских наук,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
отдел клинической фармакологии,
заведующий отделом

Загородникова К.А.

" 14 " ноября 2022 года

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Загородникова Ксения Александровна

Подпись кандидата медицинских наук Загородниковой Ксении Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н. Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-51-91

e-mail: pmu@almazovcentre.ru

Адрес официального сайта организации: <http://almazovcentre.ru/>