

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»

И.М.Д. профессор,
академик-корреспондент РАН

А.А. Косыгин



2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Сошиной Марии Михайловны на тему «Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность диссертационной темы

На сегодняшний день первичная открытоугольная глаукома продолжает занимать одно из первых мест в структуре первичной инвалидности по зрению, несмотря на заметные успехи в изучении патогенеза, внедрения новых более совершенных методов диагностики, значительный клинический опыт использования различных методов лечения этого заболевания. Консервативное лечение глаукомы является первой ступенью лечения глаукомы и подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня внутриглазного давления. Эффективность и безопасность гипотензивных лекарственных

средств имеют важное значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача, режима применения данных препаратов и, как следствие, поддержания зрительных функций больных глаукомой.

В настоящее время одним из самых часто назначаемых препаратов для лечения глаукомы является тимолола малеат, относящийся к группе неселективных бета-адреноблокаторов. Однако эффективность и безопасность тимолола среди пациентов широко варьируется, что может проявляться разным уровнем снижения внутриглазного давления и возникновением нежелательных лекарственных реакций. Одной из возможных причин вышесказанного считают индивидуальные генетические особенности, обусловленные наличием полиморфизмов генов изоферментов системы цитохрома CYP2D6, участвующих в метаболизме бета-адреноблокаторов. На сегодняшний день опубликовано недостаточное количество работ, посвященных изучению влияния генетических факторов на формирование фармакологического ответа при применении препаратов, содержащих тимолола малеата, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертационной работы Сошиной М.М. не вызывает сомнений, поскольку обусловлена поиском новых диагностических критериев эффективности и безопасности антиглаукомной терапии.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе автором доказано отсутствие влияния генотипа полиморфных маркеров (*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. Определено, 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. Доказано, что наличие полиморфизмов (1846G>A) и (100C>T) гена CYP2D6 не влияет на активность изофермента CYP2D6. Установлено, что наличие полиморфизмов (1846G>A) и (100C>T) гена CYP2D6 имеет влияние на частоту сердечных сокращений и атриовентрикулярную проводимость, при применении препаратов, содержащих тимолол, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Практическая значимость заключается в том, что автором разработаны рекомендации для прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций с использованием фармакогенетических технологий у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат. Такой подход позволит улучшить качество оказываемой офтальмологической помощи, а именно снизить вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций, что приведет к большей приверженности пациентов к лечению и, как следствие, увеличит эффективность антиглаукомной терапии.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендации

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена достаточным объемом и корректным анализом клинического материала (всего в исследования вошли 105 пациентов (176 глаз), обосновано выбором высокотехнологических методов диагностики, статистической обработки полученных данных с применением современных методов сбора и обработки данных. Обоснованность научных положений не вызывает сомнений.

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 фармакогеномики (Москва, 05.02.2022 г.).

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

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Диссертационная работа Сошиной М.М. имеет высокую научную и практическую значимость.

Полученные в результате проведенных исследований данные дополняют современные представления о лечении первичной открытоугольной глаукомы. Значимость научной работы состоит в том, что разработанные рекомендации к применению фармакогенетических технологий для прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при использовании препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, позволят врачам подобрать наиболее безопасный антиглаукомный препарат для конкретного пациента.

Изучение генетических и фармакокинетических маркеров может явиться предпосылкой для персонализированного подхода к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы.

Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры офтальмологии и кафедры

клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Сошиной М.М. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, 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 диссертант приводит обоснование актуальности проведенного научного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. В первой главе описаны факторы риска возникновения и история консервативного лечения глаукомы, механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика тимолола малеата. Кроме того, подробно представлены сведения о роли генетических и фенотипических особенностей индивидуума на формирование фармакологического ответа у пациентов, применяющих неселективные бета-адреноблокаторы. Во второй главе содержится полная характеристика обследованных пациентов, описаны методы обследования, лечения, статистической обработки и анализа полученных данных. Третья глава содержит результаты собственного исследования, где описан анализ ассоциации полиморфных маркеров ($1846G>A$) и ($100C>T$) гена *CYP2D6* и показатели эффективности и безопасности 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 взаимосвязи между параметрами эффективности и безопасности терапии препаратами, содержащими тимолола малеат, и активностью изофермента *CYP2D6*. В главе "Заключение" автор подводит общие итоги проведенной работы, обобщены данные, полученные в ходе исследования.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе Сошиной М.М. «Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход» нет.

Заключение

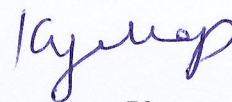
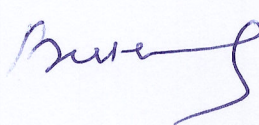
Таким образом, диссертация Сошиной Марии Михайловны на тему «Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход», выполненная под руководством д.м.н., профессора, академика РАН Мошетовой Ларисы Константиновны и д.м.н., профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача прогнозирования безопасности терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом клинических исследований и генетического тестирования.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сошина М.М. достойна присуждения искомой степени по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры глазных болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Кумаром Винодом, обсужден и утвержден на заседании кафедры глазных болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 2 от «10» октября 2022 года.

Отзыв составили:

Профессор кафедры
Глазных болезней Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(3.1.5. Офтальмология),
профессор



Кумар В.

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Сошиной Марии Михайловны на тему «Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).