

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
« Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

**«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «НМИЦ ПМ»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, член - корреспондент РАН
Драпкина Оксана Михайловна**

« 28 » _____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**О научно-практической значимости диссертации Аляутдиновой Ирины
Анисимовны на тему «Изучение гипотензивных эффектов антагонистов
кальция у солечувствительных больных артериальной гипертонией»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертония (АГ), являясь ведущим фактором риска сердечно - сосудистых заболеваний, обуславливает высокую летальность и инвалидизацию населения. Основой вторичной профилактики сердечно - сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ является антигипертензивная терапия, проводимая с целью достижения целевых значений артериального

давления (АД). Несмотря на наличие нескольких групп препаратов, обладающих доказанной антигипертензивной эффективностью, терапия впервые выявленной АГ требует индивидуального подхода. В настоящее время круг пациентов с возможным применением монотерапии при АГ ограничен; в случае неэффективности монотерапии не предполагается замена на другой препарат или титрация дозы уже назначенного, а рекомендован переход на комбинированную терапию. Однако это ни в коей мере не отменяет необходимости дальнейшего изучения эффективности монотерапии у различных категорий пациентов с АГ.

Известно, что АГ у солечувствительных больных сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском поражения органов-мишеней. В то же время многие аспекты «солечувствительной» АГ (частота, особенности пищевого поведения больных, характеристики суточного профиля АД) изучены недостаточно. Ранее проведенные исследования эффективности лечения АГ у солечувствительных больных относились преимущественно к комбинированной терапии, за исключением диуретиков эффективность которых у этой группы пациентов была доказана. В то же время, эффективность некоторых препаратов, широко применяемых для лечения АГ (в частности, амлодипина) у солечувствительных пациентов ранее не изучалась. При этом нельзя не отметить, что антагонисты кальция являются препаратами с мощным антигипертензивным эффектом; имеется весьма убедительная доказательная база по их эффективности в профилактике инсульта.

В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертации, посвященной изучению малоисследованных ранее особенностей АГ у специфической группы солечувствительных больных с низким риском сердечно – сосудистых осложнений, не вызывает сомнений.

Связь темы с планами работ по кардиологии

Диссертационная работа И. А. Аляутдиновой выполнена по плану научно - исследовательских работ кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование И.А. Аляутдиновой обладает несомненной научной новизной, поскольку в нём впервые изучен ряд важных особенностей АГ у солечувствительных больных.

Исследован широкий спектр полиморфизмов генов, выявлены генотипы, ассоциированные с развитием АГ, в том числе с особенностями солечувствительности. Показана ассоциация генотипа *GG* гена *AGTR2* с антигипертензивной эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином у солечувствительных больных АГ с низким риском ССО.

Изучен ряд новых аспектов проблемы, составившей тему диссертации. Определена частота солечувствительности у больных АГ, проведена оценка их пищевого поведения. Исследованы специфические особенности суточного профиля АД у солечувствительных пациентов с АГ.

Доказана эффективность амлодипина в монотерапии у изученной группы больных.

Выводы работы соответствуют цели и поставленным задачам, основаны на полученных результатах диссертационного исследования, сформулированные научно-теоретические и практические рекомендации логично следуют из выводов работы.

Сформулированные автором практические рекомендации включают

определение солечувствительности с дальнейшей возможностью выбора монотерапии амлодипином у солечувствительных больных АГ с низким риском ССО как одного из рациональных вариантов лечения. Определение солечувствительности является простой методикой и может быть рекомендовано к применению в амбулаторной практике. Полученные результаты о генетической обусловленности солечувствительности могут быть использованы в первичной профилактике АГ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено на высоком методическом уровне и включает достаточный с точки зрения медицинской статистики материал. Исходный скрининг проведен у 1422 человек, наблюдавшихся в 10 поликлиниках г. Москвы. Основные результаты получены на основе комплексного клинико – лабораторного и инструментального обследования 126 пациентов на фоне динамического наблюдения. Работа выполнена с использованием современных информативных и высокотехнологичных методов исследования. Проведенный статистический анализ в целом адекватен типу данных и их распределению, а также поставленным в диссертации задачам. Выводы и практические рекомендации убедительно аргументированы, отражают содержание диссертации, вытекают из представленного материала.

Значимость для науки и практики полученных результатов

По результатам исследования выявлено, что у солечувствительных пациентов с АГ с низким риском ССО в сравнении с солерезистентными пациентами имеются особенности специфические особенности суточного профиля АД, в том числе гендерные. Выявлена ассоциация полиморфизмов генов *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR2* (G1675A), *GNB3* (C825T), *NOS3* (T786C) с солечувствительностью пациентов. Эти результаты имеют значение в

определении патогенетических механизмов развития солечувствительной АГ.

Полученные данные об ассоциации генотипа *GG* гена *AGTR2* с антигипертензивной эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином у солечувствительных больных АГ имеют потенциальную практическую значимость с точки зрения выбора индивидуальных схем лечения пациентов с различной солечувствительностью. В перспективе это позволит повысить эффективность лечения этих пациентов.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационного исследования

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть рекомендованы для применения в практической деятельности врачей терапевтов и врачей общей практики амбулаторного звена здравоохранения. Основные положения работы внедрены и используются в обследовании, лечении пациентов и проведении школ здоровья в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская поликлиника № 66 Департамента здравоохранения города Москвы» и в учебно-педагогическом процессе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом

Работа написана в традиционном стиле. Диссертация изложена на 137 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 219 ссылок на 67 отечественных и 152 зарубежных источников.

Автором введен специальный раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы». Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 25 рисунками. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ 7.0.11-2011).

В обзоре литературы автор проявил большую эрудицию, подробно описав современные взгляды на патогенез формирования АГ гипертонии у солечувствительных больных, генетические аспекты изучавшейся разновидности АГ. Дано представление о возможных подходах к антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности и генетической обусловленности.

Раздел «материал и методы» включает характеристику включенных в исследование пациентов, описание протокола, методов исследования и статистической обработки материала. Однако описание использования в работе суточного мониторирования АД (СМАД) недостаточно подробно и содержит методические погрешности.

В главе «результаты собственных исследований» подробно и последовательно описаны полученные данные. Глава хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа включает клинический пример, демонстрирующий связь солечувствительного характера АГ и генетических факторов с эффективностью монотерапии амлодипином в низкой дозе.

Глава «обсуждение результатов исследования» написана в традиционном стиле. Автор проводит анализ полученных результатов, сопоставляя их с литературными данными последних лет и проявляя большую эрудицию в вопросах патогенеза АГ.

Выводы аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Даны практические рекомендации по применению полученных результатов.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования материалов диссертационных работ.

Автореферат полностью отражает основные положения работы, результаты и выводы, полученные в диссертации.

К диссертации имеется **замечание**. В работе допущены погрешности в описании и трактовке методологии СМАД. Не описаны способы расчета дополнительных показателей СМАД, в частности вариабельности. Автор использует устаревшую классификацию больных в зависимости от величины степени ночного снижения АД, пересмотренную в 2013. Не следовало включать в анализ данных показатели «величина и скорость утреннего подъема» АД, прогностическая ценность которых для Европейской популяции сомнительна.

В диссертации имеются отдельные стилистические ошибки и опечатки. Представляется неудачным постоянное использование слова «гипотензивный», имеющего негативную коннотацию, вместо «антигипертензивный».

Однако отмеченные недочеты не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работу, в том числе и в той ее части, которая связана с методикой измерения АД.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа И. А. Аляутдиновой «Изучение гипотензивных эффектов антагонистов кальция у солечувствительных больных артериальной гипертонией», является законченной научно - квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по изучению практически значимых особенностей артериальной гипертонии у солечувствительных больных, имеющей существенное значение для кардиологии.

Диссертационное исследование И. А. Аляутдиновой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор, Аляутдинова И. А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний (протокол № 1 от « 21 » января 2019 г.).

Доктор медицинских наук, профессор,
Руководитель Лаборатории применения
амбулаторных диагностических методов
в профилактике хронических неинфекционных
заболеваний Федерального государственного бюджетного
учреждения « Национальный медицинский
исследовательский центр профилактической
медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Горбунов В. М.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский переулок д. 10, стр.3.

E-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

Подпись д.м.н., профессора

Горбунова В.М.

ЗАВЕРЯЮ,

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России

Доктор биологических наук, профессор



Метельская В.А.