

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Михайличенко Евгении Сергеевны «Комбинированное использование сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: клиничко-патофизиологические корреляции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

### Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) остается лидирующей причиной смерти во всем мире и является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Несмотря на большие успехи в изучении АГ, этиология и патогенез ее остаются недостаточно ясными. Особый интерес представляют собой генетические аспекты АГ. Многочисленные исследования, изучавшие влияние точечных мутаций генов, кодирующих компоненты систем, регулирующих АД, не позволили установить в полной мере достоверное изолированное влияние тех или иных однонуклеотидных полиморфизмов на развитие и течение АГ. Идентификация механизма РНК-интерференции с участием микро-РНК открыло новые возможности для исследования сложных генетически детерминированных особенностей патогенеза АГ. Сообщения о зависимости эпигенетической регуляции генной экспрессии от различных вариантов генных полиморфизмов диктуют необходимость изучения влияния на развития АГ и поражение органов-мишеней не изолированно тех или иных мутаций генов, а их взаимодействия с микро-РНК. В связи с этим, исследование влияния полиморфизма A1166C гена рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT1R) и уровней микро-РНК-155 на плотность рецепторов AT1R в гладкомышечных клетках сосудов у больных с АГ и атеросклерозом, выполненное в данной работе, является актуальным и соответствует современным направлениям науки.

Оптимизация лечения АГ – одна из первостепенных задач современной медицины. Несмотря на обилие антигипертензивных препаратов и множество проведенных масштабных исследований, вопрос

индивидуализированного выбора оптимальных режимов лечения АГ до сих пор не решен. Дальнейшее изучение влияния на течение и прогноз у больных с АГ лекарственных средств, обладающих потенциально выраженными органопротекторными свойствами, например, препаратов из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР), является перспективным направлением для исследований, которые позволят более четко позиционировать препараты этой группы в лечении АГ и, возможно, оптимизировать гипотензивную терапию. Так, в исследовании PATHWAY-2 у лиц с резистентной АГ неселективный представитель класса антагонистов МКР спиронолактон показал высокую гипотензивную активность в качестве дополнительного средства и оказался более эффективным в сравнении с альфа-адреноблокатором и бета-адреноблокатором. Также было проведено несколько относительно небольших и непродолжительных исследований, изучавших влияние как монотерапии этим препаратом, так и его комбинированное применение у разных категорий лиц с АГ, в которых спиронолактон также проявлял высокую гипотензивную и органопротекторную активность. Однако, результаты проведенных исследований недостаточны для полного понимания таких аспектов применения антагонистов МКР, как влияние на АД, органопротекцию и на прогноз, что и обосновывает необходимость продолжения исследований в этом направлении. Диссертационное исследование Михайличенко Е.С., посвященное проблемам генетической регуляции АГ и атеросклероза, а также фармакотерапии АГ с применением антагониста МКР, является весьма актуальным.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и практические рекомендации изложенные в диссертационной работе Михайличенко Е.С. полностью обоснованы, поскольку они базируются на достаточном клиническом материале, тщательно проведенной статистической обработке полученных

данных и анализе материала, а так же сопоставлении полученных результатов с литературными данными.

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования.

Работа включила материалы наблюдения за 132 больными. 102 больных с АГ 2 стадии были включены в открытое проспективное исследование эффективности и безопасности двух режимов гипотензивной терапии: основывающейся на валсартане и основывающейся на комбинации валсартана со спиронолактоном. Сроки наблюдения за больными составили 12 месяцев. Распределение больных на подгруппы было проведено методологически верно, количество больных в основных группах и группах сравнения достаточное для получения достоверных, статистически обоснованных результатов. У 30 больных с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов проводилось исследование экспрессии AT1R в стенке артерий, полиморфизма A1166C гена AT1R, а также уровней микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови с целью изучения возможного влияния полиморфизма A1166C и микро-РНК-155 на плотность рецепторов AT1R.

Методы, выбранные автором, адекватны для получения достоверных результатов. Они включают трансторакальное эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, амбулаторное мониторирование АД, проведение пробы с реактивной гиперемией, исследование уровней альдостерона в сыворотке крови, иммуногистохимические методики, проведение молекулярно-генетических исследований.

Диссертантом не выявлена связь между наличием либо отсутствием атеросклеротического поражения исследуемых артерий, плотностью рецепторов AT1R, особенностями полиморфизма A1166C гена AT1R и уровнями микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови, что

свидетельствует о неоднородности активации тканевой РААС и о сложности ее регуляции при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Соискателем продемонстрирована высокая гипотензивная и органопротекторная эффективность комбинированного применения сартана и антагониста МКР спиронолактона у больных с неосложненной АГ. Изучаемая комбинация оказалась эффективной как по влиянию на профиль АД, так и по влиянию на поражение органов-мишеней: регресс гипертрофии левого желудочка, повышение его сократительной способности, уменьшение сосудистой резистентности и улучшение функции эндотелия. Автором показан хороший профиль безопасности изучаемого режима лечения. Проведенный дополнительный анализ полученных результатов позволил диссертанту разработать и обосновать критерии выбора комбинированного использования сартана со спиронолактоном у лиц с эссенциальной АГ.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных средств и методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые изучена плотность AT1R в гладкомышечных клетках сосудов больных с АГ и атеросклерозом и ее связь с вариантами полиморфизма A1166C гена AT1R и уровнями микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови. Также в работе впервые была изучена эффективность комбинированного применения антагониста МКР спиронолактона и валсартана на параметры суточного профиля АД и ремоделирование сердца и сосудов.

Результаты диссертационной работы изложены последовательно, грамотным языком, подтверждены убедительным фактическими данными. В финальной части диссертации представлен анализ и обсуждение результатов

исследования, которые позволили сделать автору исчерпывающие обоснованные выводы. Выводы диссертационного исследования логично вытекают из результатов работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 8 статей, из них 5 включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать замечания, не являющиеся принципиальными и не влияющими на общее позитивное впечатление от работы:

1. В критериях исключения для группы А желательно было бы конкретизировать, что подразумевается под такими терминами как "тяжелые хронические формы ИБС", "тяжелые нарушения ритма и проводимости".

2. Термин «сартан», который использует в своей работе диссертант, является неким медицинским сленгом, в связи с чем, более предпочтительно было бы именовать данный класс препаратов как блокатор рецепторов ангиотензина.

3. В ряде случаев имеет место дублирование цифровой информации в таблицах, рисунках и в тексте. Достаточно было бы использовать только один из вариантов представления информации.

Также, в порядке дискуссии, хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить благоприятное влияние спиронолактона на эндотелиальную функцию у больных с АГ?

2. Почему в исследовании изучался полиморфизм именно A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа?

3. Были ли больные, у которых на фоне приема спиронолактона повышались уровни калия и креатинина и требовало ли такое повышение


отмены препарата, если таковые изменения лабораторных показателей имели место?

### Заключение


Диссертационная работа Михайличенко Евгении Сергеевны «Комбинированное использование сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-патофизиологические корреляции» является законченным научным исследованием. Учитывая актуальность, научную новизну, практическую значимость и высокий методический уровень, данная работа отвечает требованиям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Михайличенко Е.С. заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 -- кардиология.

#### Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой внутренней медицины № 1  
с курсом клинической фармакологии  
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского»



А.В. Ушаков

Официальный оппонент согласен на автоматизированную обработку персональных данных \_\_\_\_\_  А.В. Ушаков.

Адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 295051, Республика Крым, РФ.

Тел.: +79787511949

E-mail: ushakovav8@ukr.net

*Михаил Александрович Заварин*  
*директор* *Ирина Викторовна Кривошеина*

