

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор –
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН



Ч.А. Костин

«10» сентября 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология. клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Актуальность темы обусловлена большой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются главной причиной смертности населения во всём мире по данным Всемирной организации здоровья. Первичная и вторичная профилактика осложнений кардио и цереброваскулярных заболеваний должна начинаться с хорошо спланированной антиагрегантной терапии. Антиагрегантные, антикоагулянтные препараты обеспечивают эффективную профилактику атеротромбоза и тромбозмболических осложнений не только у больных с сердечно-сосудистой патологией, но и у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Фармакогенетические тесты помогают подобрать индивидуальную дозу варфарина — самого распространенного антикоагулянта. Если дозировка не подойдет человеку, это может привести к фатальным последствиям: кровоизлияниям и кровотечениям. Выявление у пациентов генетических полиморфизмов, приводящих к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики у пациента, требует коррекции терапии: дозы, кратности приема или замены препарата, позволяет прогнозировать фармакологический ответ на лекарственные препараты, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС. Применение подобного подхода в клинической практике позволяет персонализировать терапию. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р- 450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) терапию. Целью данного исследования является анализ фармакогенетических исследований в терапии этнических групп республики Саха (Якутия) с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вышеперечисленное свидетельствует об актуальности диссертационной работы как с научной точки зрения, так и с точки зрения внедрения в реальную клиническую практику.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Автором на основании результатов фармакогенетических исследований с использованием методик статистических исследований впервые проведен анализ этнической чувствительности к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами на основе сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из групп этнических якутов (саха) и этнических русских, что определяет возможности персонализированного подхода к терапии антикоагулянтами, в-блокаторами.

Впервые показано, что у пациентов якутской национальности с неклапанной фибрилляцией предсердий подобранная доза варфарина была значимо меньше, чем у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий из русской этнической группы: 3,0 мг/сутки и 4,3 соответственно.

Выявлена ассоциация подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола и полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 среди пациентов этнических якутов. Выявлены различия в величине поддерживающей дозы варфарина у якутов в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9: при генотипе CYP2C9*1/*3 доза варфарина составляет всего 1,5 мг/сутки. Выявлена ассоциация аллелей A/A VKORC1 с более низкой подобранной дозой варфарина. Показано в сравнении с этническими русскими в Якутии отсутствие различий в подобранных дозах метопролола. Выявлено что генотип GA по CYP2D6*4(G1846) ассоциирован у пациентов якутов и этнических русских с более низкой подобранной дозой бисопролола $\leq 2,5$ мг/сутки. Фармакогенетическое тестирование позволяет построить прогноз индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов этнических якутов (сах) с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Впервые на выборке якутских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучена распространенность аллелей и генотипов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, SLCO1B1, CES1 в сравнении с этническими русскими. Показано в сравнении с ранее проведенными исследованиями в России.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ отечественной и зарубежной литературы, определение актуальности темы диссертационного исследования и степени ее разработанности; определение цели и задач исследования, набор пациентов после оценки соответствия критериям включения и исключения, набор биоматериала и участие в проведении генотипирования CYP2C19, CYP2C9 и VKORC1, CES1, SLCO1B1, CYP2D6; формулирование основных положений работы, положений, выносимых на защиту и выводов диссертации, статистическая обработка полученных результатов, подготовка текста диссертации, научных статей, представление полученных результатов на конгрессах и конференциях.

Значимость полученных соискателем результатов для развития науки и клинической практики

В диссертационном исследовании выявлены генетические предикторы более низких доз варфарина - носительство генотипов CYP2C9*1/*2 и *1/*3 и A/A VKORC1 и бисопролола - GA по CYP2D6*4 (G1846). Выявлены статистически значимое снижение дозы варфарина у якутов по сравнению с этническими русскими.

Высокая распространенность генотипов CYP2C9 с пониженной функциональной активностью у якутов CYP2C9*1/*3 – 8,33% vs 2% в сравнении с этническими русскими указывает на внесение в протоколы фармакотерапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в республике Саха (Якутия) фармакогенетического тестирования.

Выявлено, что якуты и этнические русские имеют различную частоту аллели CYP2C19*2 17,53% vs 8,39% соответственно; среди якутов выявлено большее число медленных метаболизаторов. Выявление клинически значимых генотипов для пациентов со стентированием коронарных сосудов будет способствовать снижению смертности сердечно-сосудистых заболеваний.

В то же время предоставляется возможность назначения высоких доз статинов в профилактике сердечно-сосудистых событий, учитывая, что встречаемость С аллеля по SLCO1B1 в якутской популяции пациентов с гиперлипидемиями достоверно меньше, чем в русской.

Показано, что фармакогенетическое тестирования положительно влияет на комплаентность взаимодействия врача и пациента. Это подтверждает значимость фармакогенетического тестирования в обосновании персонализированного подхода к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Оценка содержания работы и ее завершенности

Диссертационная работа, представленная к рецензированию представляет собой машинописную рукопись на 145 страницах набранного на компьютере текста.

Рецензируемая работа написана соответственно требованиям ВАК. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты и их обсуждение», выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Во введении аргументировано показана необходимость исследования. Обзор литературы представляет эпидемиологию сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в России и регионе, проблемы, связанные с применением варфарина, дабигатрана, статинов и клопидогрела в виде нежелательных реакций. Поднимается проблема кровотечений при приеме пациентом варфарина, варфариновый некроз. Показана частота кровотечений и неблагоприятных исходов после ЧКВ. Освещена проблема статининдуцированной миопатии, геморрагических инсультов при приеме пациентом дабигатрана, различий нежелательных реакций при приеме в-блокаторов у быстрых и медленных метаболизаторов. Показаны неблагоприятные побочные эффекты варфарина, статинов, клопидогрела и дабигатрана в зависимости от фармакогенетических исследований.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно описаны критерии включения и исключения пациентов для исследования этнической чувствительности на примере терапии антагонистами витамина К и в-блокаторами; характеристика пациентов, планирующих или принимающих варфарин, клопидогрел, метопролол и бисопролол для изучения частот аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия). Представлено анкетирование врачей и пациентов в медицинских организациях, где доступно фармакогенетическое тестирование и не доступно с целью определения приверженности к терапии на основе фармакогенетических исследований. Описывается методика определения и интерпретация полиморфизмов CYP2C9, VCOR, CYP2C19, SLCO1B1, CES1, CYP2D6. Результаты собственных исследований представлены в главе «Результаты и их обсуждение», включающей подглавы: этническая чувствительность к терапии (на

примере терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами) путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов (саха) и этнических русских – сравниваются подобранные дозы варфарина и метопролола; распределение пациентов якутов по генотипам CYP2C9 в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина.

В подглаве вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами) путем оценки ассоциаций носительства полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола выявляется зависимость подобранных доз варфарина, метопролола и бисопролола от генотипов у якутов и этнических русских; оценка возможности использования фармакогенетического тестирования CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показывает предикторы «выхода» на малые дозы. В подглаве изучение частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия) изучена распространенность генотипов CYP2C9, VKOR, CYP2C19, SLCO1B1, CES1, CYP2D6.

Выводы диссертации соотносятся с поставленными задачами. Практические рекомендации по применению полученных в работе результатов в клинической практике обоснованы для персонализации применения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия).

Рекомендации по использованию результатов

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в работе первичных и

республиканских сердечно-сосудистых центров республики, кардиологических, неврологических, хирургических отделений и в первичном звене. Также данные результаты могут использоваться в учебном процессе для студентов, врачей-ординаторов, для научных исследований в части персонализированной медицины. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы поликлиники Якутской больницы Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России, хирургических и терапевтического отделений Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицинской помощи.

Полученные в результате исследования научные данные используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при проведении теоретических и практических занятий на циклах повышения квалификации врачей терапевтов и клинических фармакологов и на кафедре пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (акты внедрения от 29.03.2021 г.).

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016611505).

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

Диссертационная работа изложена на 145 страницах, включает 23 рисунка и 50 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций и библиографического списка использованной литературы, включающего 148 источников, в том числе 57 отечественных и 91 иностранных. Изложение материала отличается последовательность и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Чертовских Я.В. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined задачи.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертация Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», выполненная под руководством академика РАН, д.м.н., профессора РАН Сычева Д.А., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – персонализация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности, оцененной по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Чертовских Яна Валерьевна, достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. – Фармакология. клиническая фармакология .

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-21-04/2 от «23» сентября 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей
и клинической фармакологии
медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук
(3.3.6), профессор



С.К. Зырянов

Директор медицинского института
РУДН, доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
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 Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.