

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России Напалкова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Чертовских Яны Валерьевны «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 3.1.18 – Внутренние болезни и 3.3.6. – Фармакология. Клиническая фармакология.

### **Актуальность диссертационной темы**

Персонализированная медицина интенсивно встраивается в ключевые клинические рекомендации, которыми пользуются практикующие врачи во всем мире. Все более активно изучается клиническое значение полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности, изоферментов цитохрома Р-450. Различный метаболизм обуславливает разный фармакологический ответ, который влияет на эффективность и безопасность терапии многими препаратами, которые назначаются пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Хорошо известно про повышенную чувствительность к варфарину у ряда пациентов и, как следствие, развитие частых осложнений в виде кровотечений. Среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью гетерозиготы и гомозиготы по CYP2D6\*4 чаще нуждаются в более низких дозах  $\beta$ -адреноблокатора метопролола по сравнению с пациентами – носителями дикого генотипа. У гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту CYP2C19\*2 при назначении клопидогрела при остром коронарном синдроме в средних дозах в крови регистрируются более низкие, по сравнению с пациентами с «дикиими» генотипами, концентрации активного метаболита, что может свидетельствовать о снижении эффективности данной

терапии. В связи с тем, что жители Российской Федерации относятся к различным этническим группам, повышение эффективности и безопасности кардиоваскулярной терапии с использованием достижений персонализированной медицины является крайне актуальным направлением.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (825 пациентов этнических якутов, получавших лечение антиагрегантами, антикоагулянтами, бета-блокаторами и статинами). и группой сравнения – 1535 пациентов этнических русских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на аналогичной терапии. В ходе диссертационной работы проведено необходимое количество генетических анализов, соответствующих целям и задачам.

Статистическая обработка выполнена с применением методов описательной статистики, оценки достоверности непараметрического распределения данных, коэффициента корреляции (Statistica 12). Научные положения, выводы и клинические рекомендации опираются на клинические и лабораторные данные, исходят из содержания работы, сформулированы корректно, имеют научно-практическую значимость.

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

Научная новизна диссертации Я.В.Чертовских определяется тем, что впервые было изучено влияние полиморфизма генов на чувствительность к антагонистам витамина К, бета-адреноблокаторам, прямым оральным антикоагулянтам, клопидогрелу у якутов 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. Детально изложены статистические методы,

использовавшиеся при обработке полученных результатов.

Выводы диссертации адекватно аргументированы. Заключение и практические рекомендации логично вытекают из результатов, полученных в ходе проведения работы.

Таким образом, достаточный объем исследований, современные использованные методики и статистическая обработка полученных данных свидетельствуют о достоверности положений и выводов диссертации.

### **Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Чертовских Я.В. подтверждены возможности молекулярно-генетических методов для определения подобранной дозы лекарственных препаратов с узким терапевтическим коридором – варфарина и бета-блокаторов для этнических групп населения Якутии. Дан прогноз назначения значимо низкой дозы варфарина и бисопролола на основании ассоциация генотипов CYP2C9\*1/\*2 и CYP2C9\*1/\*3 и A/A VKORC1 у якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью эффективности и безопасности фармакотерапии. Определена распространенность изоферментов цитохрома P-450 CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди этнических групп якутов и русских с целью персонализации терапии пациентам с повышенной этнической чувствительностью. Показана востребованность у врачей и пациентов фармакогенетического тестирования, что создает условия для оптимизации тактики ведения и повышения эффективности лечения данного контингента больных.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе. Полученные автором данные открывают перспективы для дальнейшего изучения роли фармакогенетического тестирования у этнических групп Якутии.

## **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертация оформлена по традиционному плану в соответствии с правилами, представляет собой машинописную рукопись на 146 страницах и содержит введение, обзор литературы, разделы «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 148 источников – 49 отечественных и 99 зарубежных. Диссертация хорошо иллюстрирована и содержит 45 таблиц и 18 рисунков.

Во введении указаны актуальность темы, определены цели и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. В обзоре литературы подробно обсуждается эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний, приводятся научные данные по наиболее часто применяемым препаратам для их лечения. В подразделе по фармакогенетическим исследованиям детально рассматриваются выявленные ассоциации полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES, SLC01B1 с профилем безопасности лекарственных средств в различных этнических группах.

Во второй главе дана общая характеристика пациентов в зависимости от их этнической принадлежности в группах терапии антагонистами витамина К и бета-блокаторами; описаны критерии включения и невключения в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия). Представлены анкеты врачей и пациентов в медицинских организациях, где проводится и не проводится фармакогенетическое тестирование. Четко описаны методы статистического анализа.

В главе «Результаты и их обсуждение» преимущественно в виде таблиц представлены полученные результаты, включающие этническую чувствительность к антагонистам витамина К и бета-адреноблокаторам, распределение в зависимости от полиморфизмов и различных генотипов и развития гипокоагуляции на фоне приема антикоагулянтов у этнических русских и этнических якутов. Кроме того, проведен корреляционный анализ

на наличие взаимосвязи между полиморфизмами генов и подобранными дозами антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов. Выявлены различия в частоте аллелей и генотипов, ассоциирующихся с повышенной или пониженной дозы препаратов, используемых для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен столь важный для фармакокинетики дабигатрана анализ встречаемости генотипа CES1.

В заключении к диссертации проанализированы полученные результаты и предложены перспективы использования персонализированного подхода для подбора индивидуальных режимов терапии.

Таким образом, автором осуществлен достаточный объем исследований для решения поставленных задач. Методическая часть работы соответствует специализации. Выводы диссертации и практические рекомендации в целом отражают результаты проделанной работы, в большинстве своем соответствуют поставленным задачам и отражают проделанную работу.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 4 публикации в изданиях, индексируемых в SCOPUS. Зарегистрирована 1 электронная программа. Результаты диссертационного исследования обсуждались на различных научно-практических конференциях.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен согласно принятым требованиям.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако имеется ряд моментов, которые затрудняют ее восприятие. Так, количество поставленных задач (5) не соответствует количеству представленных выводов (12), что несколько обескураживает при прочтении данной работы. Кроме того, в разделе «РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», к сожалению, невозможно найти само обсуждение, которое, вероятнее всего, частично оказалось перенесенным автором в раздел «Заключение».

Несмотря на то, что научная новизна и актуальность данного исследования не вызывает сомнений, к автору диссертации имеется ряд вопросов:

1. Насколько корректно сформулирована цель работы – «оптимизация терапии по результатам фармакодинамического тестирования», если в дизайне работы не было предусмотрено динамического наблюдения за пациентами и схемы изменения дозы. Таким образом, данное исследование носило поперечный, а не проспективный дизайн.
2. При представлении клинических характеристик пациентов акцент был сделан именно на принадлежности к этнической группе, однако данные по основным и сопутствующим заболеваниям, клинико-лабораторным показателям не приведены. Не считает ли автор, что, к примеру, на выбор дозы бета-блокатора в большей степени могли повлиять на генетические полиморфизмы, а гемодинамические показатели пациентов?
3. Насколько удалось в ходе работы реализовать 5-ю задачу, которая подразумевает оценку эффективности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов?
4. Подбор дозы бисопролола является рутинной клинической практикой врача, в том числе и выбор дозы 2,5 мг/сутки. При

отсутствии иных различий в генотипах так ли сильно ассоциация GA по CYP2D6\*4 (G1846) влияет на использование именно данной дозы, несмотря на высокую чувствительность при проведении соответствующего анализа, с учетом того, что обычно клиницисты ориентируются на уровень давления и пульса?

5. Предпринималась ли попытка проанализировать конечные точки (развитие инфарктов, инсультов, сердечно-сосудистая смертность) в рамках исследования, поскольку без анализа этих данных очень сложно судить об эффективности персонализированного подхода и, самое главное, о целесообразности его внедрения в протоколы диагностики и лечения пациентов, что указано в практических рекомендациях по данной работе?

В то же время, все замечания и заданные вопросы не снижают научной значимости данного диссертационного исследования, уникального в своем роде и колоссального по проделанной фармакогеномной диагностике в рамках использования широкого спектра кардиологических препаратов, включающих пероральные антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, антиагреганты и статины.

### **Заключение**

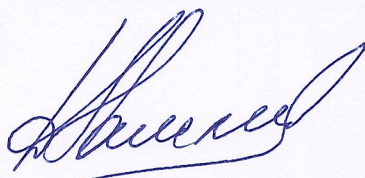
Таким образом, диссертация Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни и 3.3.6. – Фармакология является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности и фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия), что

соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук согласно 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, 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 Чертовских Я.В. достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни и 3.3.6. – Фармакология. Клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской терапии № 1

ИКМ имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России, доцент, доктор медицинских наук (3.1.20 – Кардиология)



Напалков Дмитрий Александрович

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Телефон: +7(499) 248-05-53

e-mail: rektorat@sechenov.ru

Дата: « 9 » июня 2023г.

Подпись профессора Д.А. Напалкова заверяю.

Ученый секретарь совета Университета

доктор медицинских наук

профессор



Ольга Николаевна Воскресенская