

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 20 ноября 2024г., № 12

О присуждении Чертовских Яне Валерьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты»** по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3 принята к защите 18 сентября 2024 г., протокол № 12Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель ученой степени кандидата медицинских наук Чертовских Яна Валерьевна закончила Алтайский государственный медицинский институт в 1993 году по специальности «лечебное дело». В 1994 г. прошла интернатуру в медицинском институте Якутского Государственного Университета им. М.К. Аммосова. С 2000 по 2002 гг. проходила обучение в

клинической ординатуре по специальности «Терапия» на кафедре госпитальной терапии медицинского института Якутского Государственного Университета им. М.К. Аммосова. С 2019 года прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ подготовки научно – педагогических кадров к кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2019 году успешно сдала экзамены кандидатского минимума.

В период подготовки диссертации Чертовских Яна Валерьевна работала в Государственном автономном учреждении Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница №3» в должности врача клинического фармаколога центра персонализированной медицины. Прикреплена в 2021 году как соискатель кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е.Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Договор № 1-21 от 12.04.2021г.

Научный руководитель:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич - доктор медицинских наук., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шаталова Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и утвержденным д.м.н., профессором, член-корреспондентом РАН Костиным Андреем Александровичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Чертовских Я.В. является самостоятельной законченной 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), имеющая существенное значение для специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

По теме диссертации в открытой печати 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). Все работы посвящены персонализации медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности, оцененной по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

Наиболее значимыми работами по теме диссертации являются:

1. **Chertovskikh Y.V. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha / Y.V. Chertovskikh, E.U. Malova, N.R. Maksimova, N.V. Popova, D.A. Sychev // International journal of risk & safety in medicine. – 2015. – № 27. – P.7–18.**

2. **Chertovskih Y.V.** Allele frequencies of CYP2D6, CYP3A5 and DPYD genes polymorphisms in the healthy Yakut population / F.F. Vasilyev, D.A. Danilova, V.S. Kaimonov, N.R. Maksimova, **Y.V. Chertovskih** // Current Pharmacogenomics and Personalised Medicine. – 2016. – V. 14, № 1. – P. 50-55.
3. **Chertovskikh Y.V** The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia Sychev D.A., Shuev G.N. / **Y.V. Chertovskikh**, N.V. Maksimova, A.V. Grachev, O.A. Syrkova // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2016. – №9. – P. 59-63.
4. **Chertovskih Jana V** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia) / Denis S Fedorinov, Karin B Mirzaev, Dmitriy V Ivashchenko, Ilya S I Temirbulatov, Dmitriy A Sychev, Nadezda R Maksimova, **Jana V Chertovskih**, Ksenia S Tayurskaya, Zoya A Rudykh // Drug Metabolism and Personalised Therapy. – 2018. – T.33, №2. - P. 91-98.
5. **Chertovskikh JV** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking $\beta\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA) / DS Fedorinov, KB Mirzaev, VR Mustafina, DA Sychev, NR Maximova, **JV Chertovskikh**, NV Popova, SM Tarabukina, ZA Rudykh // Drug Metabolism and Personalised Therapy. – 2018.- V.33, №4. – P. 195-200.
6. **Чертовских Я.В.** Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (Саха) / **Я.В. Чертовских**, Г.Н. Шуев, Н.В. Попова, З.А. Рудых, Н.Р. Максимова, А.В. Грачев, Д.А. Сычев //Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 54-56.

7. **Чертовских Я.В.** Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций / Ю.В. Мещеряков, **Я.В. Чертовских**, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С.18-19.
8. **Чертовских Я.В.** Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом / Т.Я. Николаева, Т.Е. Эверстова, С.А. Чугунова, **Я.В. Чертовских**, Н.В. Попова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 9–12.
9. **Чертовских Я.В.** Фармакогенетическое тестирование по полиморфным маркерам G1846A (CYP2D6*4) и C100T (CYP2D6*10) гена CYP2D6 у пациентов с ИБС, принимающих β -адреноблокаторы в республике Саха(Якутия) / К.Б. Мирзаев, Д.С. Федоринов, Д.А. Сычев, Н.Р. Максимова, **Я.В. Чертовских**, Я.В. Попова, К.С. Таюрская, З.А. Рудых // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16. № 4. С. 50-55.
10. **Чертовских Я.В.** Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелю, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп / Д.С. Федоринов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Н.Р. Максимова, **Я.В. Чертовских**, Н.В. Попова, К.С. Таюрская, З.А. Рудых// Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 53-54.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. № 2016611505, Российская Федерация. Программа для автоматизированной интерпретации результатов фармакогенетического тестирования лекарственных средств «Лекген». Заявка. 2015662090: регистрация 10.12.2015:опубл.: 03.02.2016/ Максимова Н.Р., Васильев Ф.Ф., Данилова Д.А., Рудых З.А., **Чертовских**

Я.В., Сычев Д.А., Каймонов В.С., Попова Н.В.; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Генодиагностика».

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., доцента Козаковой Елены Васильевны, профессора кафедры фармации и фармакологии ФГБУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

2. Отзыв от к.м.н., доцента Поповой Елены Капитоновны, доцента кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

-разработана научная концепция персонализированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, основанная на анализе особенностей

распространенности клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств в этнических группах русских и якутов (саха);

- **предложен** фармакогенетический подход при выборе терапии при заболеваниях системы кровообращения, основанный на определении чувствительности к препаратам - антагонистам витамина К и β -блокаторам у пациентов различных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия);

- **доказана** перспективность применения фармакогенетического тестирования антагониста витамина К – варфарина, β -блокаторов – бисопролола и метопролола, статинов и дабигатрана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов различных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия);

- **доказано**, что носительство генотипа *CYP2C9*1/*3* определяет более низкую величину поддерживающей дозы по сравнению с генотипом *CYP2C9*1/*1* (1,5 мг/сутки и 3,13 мг/сутки соответственно); у якутов (саха) с полиморфизмом 1639 A/A гена *VKORC1* подобранная доза варфарина была значимо ниже по сравнению с GA и GG; частота *CYP2C19*2* в группе якутов (саха) была выше, по сравнению с пациентами русской этнической группы 17,53% vs 8,39%.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** существенные различия в частоте встречаемости клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств у представителей различных этнических групп, что вносит вклад в расширение представлений о значимости фармакогенетического тестирования и применимости данного метода для персонализации терапии при заболеваниях системы кровообращения;

- **применительно к проблематике диссертации результативно** с получением обладающих новизной результатов использованы как

традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, определения полиморфных вариантов генов;

- **изложены** результаты фармакогенетических исследований генов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6* у якутов (саха), которые позволили прогнозировать индивидуальные режимы дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и обосновать генетические различия в подобранных дозах варфарина, бисопролола, метопролола в этнических группах якутов (саха) и русских;

- **изучены** частоты выявления аллельных вариантов и генотипов генов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CES1*, *SLCO1B1* ассоциированных с чувствительностью к терапии варфарином, клопидогрелем, дабигатраном, β -блокаторами — метопрололом и бисопрололом, статинами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия);

- **доказана** взаимосвязь между принадлежностью к этнической группе якутов (саха) и более низкой подобранной дозой варфарина по сравнению с русской этнической группой у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (3,0 (2,50–3,75) мг/сутки и 4,3 (3,75–5,63) мг/сутки соответственно), взаимосвязь ассоциации генотипов *CYP2D6**4(*G1846*) с дозой бисопролола у обеих этнических групп, взаимосвязь прогностических маркеров дозирования антагониста витамина К – варфарина и β -блокаторов – бисопролола;

- **доказано**, что компетентность врачей в фармакогенетическом тестировании повышает приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к медикаментозной терапии;

- **проведена модернизация** подходов к назначению конкретных доз антагонистов витамина К и β -блокаторов с учетом результатов фармакогенетического тестирования, что позволило прогнозировать дозы

назначаемых препаратов и обосновать персонализированный подход к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

- **разработаны новые** подходы к персонализации терапии на основе фармакогенетического тестирования к варфарину, клопидогрелу, метопрололу, дабигатрану, статинам, которые **внедрены в практику медицинских организаций на региональном уровне** с целью повышения эффективности антикоагулянтной, антиагрегантной, гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- **определена** необходимость проведения фармакогенетического тестирования при назначении антикоагулянтной терапии варфарином и дабигатраном, при назначении β -блокаторов бисопролола и метопролола, статинов, клопидогрела;
- **установлены** безопасные дозы антагонистов витамина К и β -блокаторов в зависимости от этнической принадлежности, которыми предложено руководствоваться при назначении антикоагулянтной терапии с целью предупреждения нежелательных лекарственных реакций;
- **установлена** необходимость продолжения изучения фармакогенетических профилей пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от этнической принадлежности для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии с целью снижения риска кровотечений;
- **представлены предложения** по внедрению фармакогенетического тестирования, разработке локальных протоколов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для персонализации применения лекарственных препаратов с учетом распространенности полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, CYP2D6, SLCO1B1, CES1 у коренного (якуты (саха)) и некоренного (русские) населения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы поликлиники Якутской больницы ФГБУЗ Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России, хирургических и терапевтического отделений ГБУ Республики Саха (Якутия) Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицинской помощи.

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

— **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах анализа 287 законченных случаев подбора дозы варфарина, бисопролола и метопролола на основе фармакогенетического тестирования якутам и этническим русским с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 1980 пациентов в рамках проспективного фармакогенетического исследования, с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;

— **методологическая база исследования** включала применение клинического, инструментального, молекулярно-генетического и статистического методов; генотипирование пациентов проводилось современным валидизированным методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США);

– **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;

– **идея** определения ассоциации генотипов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6* и поддерживающих доз варфарина, бисопролола и метопролола и определения распространенности генотипов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CES1*, *SICO1B1* с использованием фармакогенетического подхода, базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций;

– **использованы** современные методики сбора и обработки информации с применением непараметрических методов (критерии Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса), для установления различий категориальных показателей, проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга был применен критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 , для оценки результатов социологического исследования проводился расчет 95% доверительного интервала (ДИ) методом Фишера.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования. Автору принадлежит ведущая роль в определении актуальности темы диссертационного исследования и степени ее разработанности; выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого исследования методов. Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, провел анализ отечественной и зарубежной литературы, осуществлял набор пациентов после оценки соответствия критериям включения и исключения, принимал

участие в проведении генотипирования *CYP2C19*, *CYP2C9* и *VKORC1*, *CES1*, *SLCO1B1*, *CYP2D6*; лично сформулировал положения, выносимые на защиту и выводы диссертации, провел статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, подготовил публикации и представлял полученные результаты на конгрессах и конференциях.

В диссертации решена актуальная научная задача по обоснованию фармакогенетического тестирования для персонализации медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на территории Республики Саха (Якутия) с учетом этнической чувствительности. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 25.01.2024г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

На заседании 20 ноября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Чертовских Яне Валерьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 5, из 23

человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.03.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«20» ноября 2024 г.